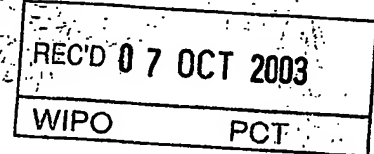


대한민국 특허청  
KOREAN INTELLECTUAL  
PROPERTY OFFICE



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

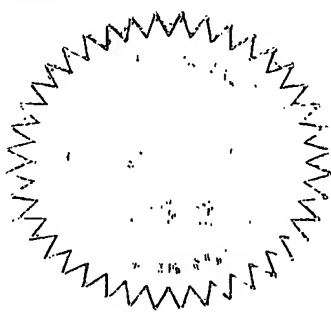
출원 번호 : 10-2002-0058310  
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 09월 26일  
Date of Application SEP 26, 2002

출원인 : 주식회사 엘지생명과학  
Applicant(s) LG Life Sciences Ltd.

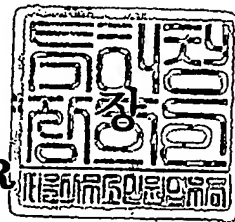
**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003 년 07 월 03 일



특 허 청

COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0010
【제출일자】	2002.09.26
【발명의 명칭】	(1- 포스포노메톡시-2-알킬사이클로프로필)메틸뉴클레오사이드 유도체, 그의 제조방법, 그의 입체화학적 이성체의 분리방법 및 항바이러스제로서의 용도
【발명의 영문명칭】	(1-Phosphonomethoxy-2-Alkylcyclopropyl)Methyl Nucleoside Derivatives, Method of Preparation Thereof, Method of Resolution and Separation for Stereoisomers thereof and Use of Anti-viral thereof
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지생명과학
【출원인코드】	1-2002-030835-0
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2002-065483-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최종류
【성명의 영문표기】	CHOI, Jong Ryoo
【주민등록번호】	590815-1411111
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	황재택
【성명의 영문표기】	HWANG, Jae Taeg
【주민등록번호】	640220-1490023
【우편번호】	305-340
【주소】	대전광역시 유성구 도룡동 381-42 엘지사원아파트 8동 410호
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

조동규

【성명의 영문표기】

CHO,Dong Gyu

【주민등록번호】

700127-1845714

【우편번호】

302-792

【주소】

대전광역시 서구 월평3동 황실아파트 109동 1307호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

노기윤

【성명의 영문표기】

ROH,Kee Yoon

【주민등록번호】

711218-1058515

【우편번호】

305-729

【주소】

대전광역시 유성구 전민동 청구나래아파트 110동 504호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

김천형

【성명의 영문표기】

KIM,Chun Hyung

【주민등록번호】

620808-1001119

【우편번호】

143-200

【주소】

서울특별시 광진구 구의동 257-34

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

김청미

【성명의 영문표기】

KIM,Chung Mi

【주민등록번호】

710203-2548429

【우편번호】

305-330

【주소】

대전광역시 유성구 지족동 640-2 청솔마을 가동 5호

【국적】

KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】

한민준

【성명의 영문표기】

HAN,Min Joon

【주민등록번호】

751231-1030919

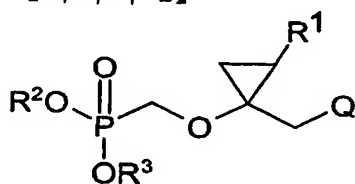
【우편번호】	138-787
【주소】	서울특별시 송파구 오륜동 올림픽선수촌아파트 241-106
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김정민
【성명의 영문표기】	KIM, Jeong Min
【주민등록번호】	570209-1156416
【우편번호】	305-721
【주소】	대전광역시 유성구 신성동 하나아파트 109-603
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조우영
【성명의 영문표기】	CHO, Woo Young
【주민등록번호】	720712-1063625
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지씨아이연구소
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김경원
【성명의 영문표기】	KIM, Gyoung Won
【주민등록번호】	750613-1155010
【우편번호】	305-340
【주소】	대전광역시 유성구 도룡동 엘지사원아파트 7-305
【국적】	KR
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대 리인 팔 (인) 최규
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	53 면 53,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	0 항 0 원
【합계】	82,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 항바이러스제로 유용한 하기 화학식 1의 (1-포스포노메톡시-2-알킬사이클로프로필)메틸뉴클레오사이드 유도체 및 그의 제조방법, 화학식 1의 화합물의 입체이성체를 제조하는 방법, 및 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 그의 입체화학적 이성체를 활성 성분으로 함유하는 항바이러스제 (특히, B형 간염 치료제) 조성물에 관한 것이다.

## 【화학식 1】



상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 Q 는 명세서에 정의된 바와 같다.

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

(1-포스포노메톡시-2-알킬사이클로프로필)메틸뉴클레오사이드 유도체, 그의 제조방법, 그의 입체화학적 이성체의 분리방법 및 항바이러스제로서의 용도  
 {(1-Phosphonmethoxy-2-Alkylcyclopropyl)Methyl Nucleoside Derivatives, Method of Preparation Thereof, Method of Resolution and Separation for Stereoisomers thereof and Use of Anti-viral thereof}

## 【발명의 상세한 설명】

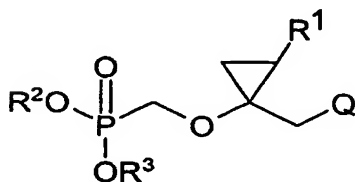
## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 항바이러스제(특히 B형 간염 치료제)로서 유용한 하기 화학식 1의 (1-포스포노메톡시-2-알킬사이클로프로필)메틸뉴클레오사이드 유도체 및 그의 제조방법, 화학식 1의 화합물의 입체이성체를 제조하는 방법, 및 화학식 1의 유도체, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물, 그의 입체화학적 이성체 (다디아스테레오아이소머 (diastereoisomer) 및 엔앤티오머(enantiomer))를 활성 성분으로 함유하는 항바이러스제 용 (특히, B형 간염 치료제용) 조성물에 관한 것이다.

<2> [화학식 1]

<3>

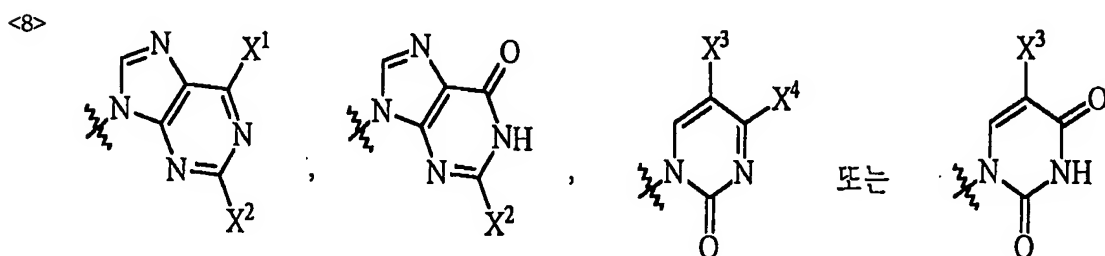


<4> 상기 식에서

<5>  $R^1$  은  $C_1$ - $C_7$  알킬이고,

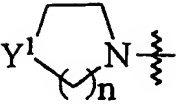
<6>  $R^2$  및  $R^3$  는 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 할로젠(특히, 불소),  $C_1$ - $C_4$ -알콕시, 페녹시,  $C_7$ - $C_{10}$ -페닐알콕시 또는  $C_2$ - $C_5$ -아실옥시에 의해 치환되거나 비치환된  $C_1$ - $C_4$ -알킬을 나타내거나,  $C_2$ - $C_7$ -아실,  $C_6$ - $C_{12}$ -아릴 또는 치환되거나 비치환된 카바모일을 나타내거나,  $-(CH_2)_m-OC(=O)-R^4$  을 나타내며, 여기서  $m$  은 1 내지 12의 정수이고,  $R^4$  은  $C_1$ - $C_{12}$ -알킬,  $C_2$ - $C_7$ -알케닐,  $C_1$ - $C_5$ -알콕시,  $C_1$ - $C_7$ -알킬아미노, 디( $C_1$ - $C_7$ -알킬)아미노,  $C_3$ - $C_6$ -사이클로알킬, 또는 질소 및 산소로 구성된 그룹중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원 헤테로사이클을 나타내며,

<7> Q 는 하기 구조식의 그룹을 나타내며:



<9> 여기에서

<10>  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 하이드록시 또는 할로젠을 나타내거나, 각각 니트로 또는  $C_1$ - $C_5$ -알콕시에 의해 치환되거나 비치환된  $C_1$ - $C_7$ -알킬,  $C_1$ - $C_5$ -알콕시, 알릴, 하이드록시- $C_1$ - $C_7$ -알킬, 페닐, 또는 페녹시를 나타내거나, 니트로, 아미노,  $C_1$ - $C_6$ -알킬 또는  $C_1$ - $C_4$ -알콕시에 의해 치환되거나 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$ -아릴티오를 나타내거나,  $C_6$ - $C_{12}$ -아릴아미노,  $C_1$ - $C_7$ -알킬아미노, 디( $C_1$ - $C_7$ -알킬)아미노,  $C_3$ - $C_6$ -사이클로

알킬아미노 또는 의 구조를 나타내고, 여기에서 n 은 1 또는 2의 정수이며, Y¹ 은 O, CH₂ 또는 N-R (R 은 C₁-C₇-알킬 또는 C₆-C₁₂-아릴이다)을 나타낸다.

<11> 상기 화학식 1 의 화합물은 항 바이러스제로서 (특히 B형 간염 바이러스에) 매우 유용한 화합물이다. 퓨린 또는 피리미딘 유도체는 항암 및 항바이러스 활성을 가지며, AZT, 3TC, ACV를 비롯한 10여종 이상의 화합물이 이미 상품화되었다. 또한, 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 계열의 화합물들은 항바이러스제로서의 약효가 우수하여 시도페비르와 테노페비르가 항바이러스제로서 이미 상품화되었고 지금도 많은 화합물들(PMEA, MCC-478)이 임상실험단계에 있다. 그러나, 기존에 개발된 상기 화합물들은 독성이나 약효면에서 완전하지 못하며, 따라서 약효면에서 월등할 뿐 아니라 독성이 없는 화합물의 개발이 여전히 요구되고 있다. 퓨린 또는 피리미딘 유도체나 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 계열의 화합물에 관하여 기존에 연구된 결과는 다음과 같다. 특허: US 5817647; US 5977061; US5886179; US 5837871; US 6069249; WO 99/09031; WO 96/09307; WO 95/22330; US 5935946; US 5877166; US 5792756; 저널: *International Journal of Antimicrobial Agents* 12 (1999), 81-95; *Nature* 323 (1986), 464; *Heterocycles* 31(1990), 1571; *J. Med. Chem.* 42 (1999), 2064; *Pharmacology & Therapeutics* 85 (2000), 251; *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 5 (1994), 57-63.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 2687-2690; *Biochemical Pharmacology* 60 (2000), 1907-1913; *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 8 (1997) 557-564; *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 42 (1999) 2885-2892.



<12> 또한 상기 화학식 1의 화합물은 2 개 이상의 비대칭탄소가 있어 4개 이상의 이성체를 갖고 있다. 이런 비대칭탄소를 갖는 화합물들의 이성체들은 물리, 화학적 성질뿐 아니라 생물학적 활성도 다르다. 이러한 이성체들을 분리하여 (separation과 resolution) 좀 더 인간에 유용한 신약을 개발하는 연구가 최근 지속적으로 증가하고 있다. 이런 이성체에 대한 기존의 연구결과는 다음과 같다. 특허: US 4,018,895; US 4,194,009; US 5,618,829; US 5,204,446; US 5,719,104; EP 0545425A1; EP 0369685A1; 저널: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 35 (1991)1386-1390; Antimicrobial Agents and Chemotherapy 36 (1992)672-676; J. Med. Chem. 31, (1988)1412-1417.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<13> 본 발명자들은 새로운 항바이러스제(특히 항 B형 간염 바이러스제)로서 매우 유용한 하기 화학식 1의 (1-포스포노메톡시-2-알킬사이클로프로필)메틸뉴클레오사이드 유도체를 합성하였고, 그의 다이아스테레오아이소머(diastereoisomer) 및 엔앤티오머(enantiomers)를 분리하여, 이 화합물들이 항바이러스제 (특히 항 B형 간염 바이러스제)로서 기존에 시판되었거나 개발중인 약보다, 약효면에서 우수함을 밝혀내는데 성공하여 본 발명을 완성하게 되었다.

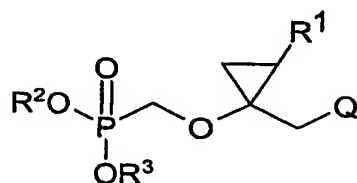
【발명의 구성 및 작용】

<14> 따라서, 본 발명의 목적은 항바이러스제 (특히 항 B형 간염 바이러스제)로서 우수한 용도를 갖는 하기 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 입체화학적 이성체를 제공하는 것이다.

<15> 본 발명에 따른 하기 화학식 1의 화합물은 천연 염기인 아데닌, 구아닌, 우라실, 티민, 시토신 또는 그의 유도체를 함유하고, 비대칭 탄소를 2개 이상 포함하는 (1-포스포노메톡시-2-알킬사이클로프로필)메틸뉴클레오사이드 유도체이다

<16> [화학식 1]

<17>



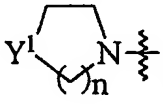
<18> 상기 식에서,

<19> R<sup>1</sup> 은 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬이고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 는 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 할로젠(특히, 불소), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알콕시, 페녹시, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>-페닐알콕시, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-아실옥시에 의해 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬을 나타내거나, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-아실, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-아릴 또는 치환되거나 비치환된 카바모일을 나타내거나, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(=O)-R<sup>4</sup>을 나타내며, 여기서 m 은 1 내지 12의 정수이고, R<sup>4</sup> 은 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노, 디(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)아미노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-사이클로알킬, 또는 질소 및 산소로 구성된 그룹 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원 헤테로사이클을 나타내며,

<20> Q 는 하기 구조식의 그룹을 나타내며:

<21>

<22> 여기에서

<23>  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 하이드록시 또는 할로젠을 나타내거나, 각각 니트로 또는  $C_1$ - $C_5$ -알콕시에 의해 치환되거나 비치환된  $C_1$ - $C_7$ -알킬,  $C_1$ - $C_5$ -알콕시, 알릴, 하이드록시- $C_1$ - $C_7$ -알킬, 페닐, 또는 페녹시를 나타내거나, 니트로, 아미노,  $C_1$ - $C_6$ -알킬 또는  $C_1$ - $C_4$ -알콕시에 의해 치환되거나 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$ -아릴티오를 나타내거나,  $C_6$ - $C_{12}$ -아릴아미노,  $C_1$ - $C_7$ -알킬아미노, 디( $C_1$ - $C_7$ -알킬)아미노,  $C_3$ - $C_6$ -사이클로알킬아미노 또는 의 구조를 나타내고, 여기에서  $n$  은 1 또는 2의 정수이며,  $Y^1$  은 O,  $CH_2$  또는  $N-R$  ( $R$  은  $C_1$ - $C_7$ -알킬 또는  $C_6$ - $C_{12}$ -아릴이다)을 나타낸다.

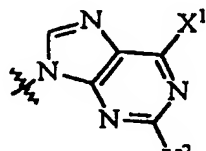
<24> 본 발명에 따른 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 염에는 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들면 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산,  $p$ -톨루엔설폰산 또는 나프탈렌설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염, 특히 바람직하게는 황산, 메탄설폰산 또는 할로젠화수소산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다.

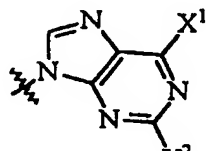
<25> 강력한 약제학적 활성을 나타내는 화학식 1의 화합물 중에서도 바람직한 화합물은

<26>  $R^1$  은  $C_1$ - $C_3$ -알킬,  $R^2$  및  $R^3$  는 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 불소,  $C_1$ - $C_4$ -알콕시, 또는 페녹시에 의해 치환되거나 비치환된  $C_1$ - $C_4$ -알킬을 나타내거나,  $-(CH_2)_m-OC(=O)-R^4$  을 나타내며, 여기서  $m$  은 1 내지 12의 정수이고  $R^4$  은  $C_1$ - $C_{12}$ -알킬,  $C_2$ - $C_7$ -알케닐,  $C_1$ - $C_5$ -알콕시,  $C_1$ - $C_7$ -알킬아미노, 디( $C_1$ - $C_7$ -알킬)아미노,  $C_3$ - $C_6$ -사이클로알

킬 또는 질소 및 산소로 구성된 그룹중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원 헤테로사이클을 나타내며,

<27>

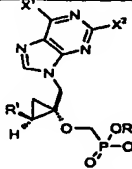
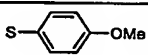
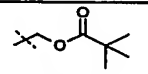
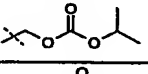
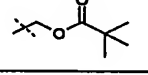
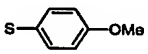
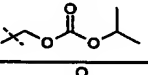
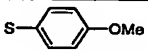
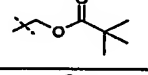
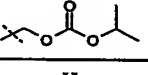
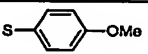


Q 는 구조식  을 나타내고, 여기에서 X¹ 은 수소, 하이드록시, 에톡시, 이소프로폭시, 4-메톡시페닐티오 또는 4-니트로페닐티오를 나타내며, X² 는 아미노를 나타내는 화합물이다.

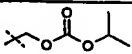
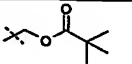
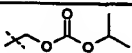
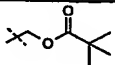
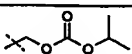
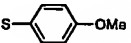
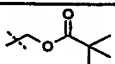
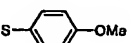
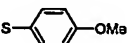
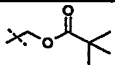
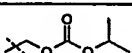
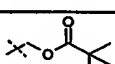
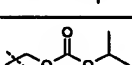
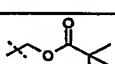
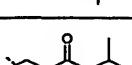
<28> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 대표적인 예를 하기 표 1 내지 4에 나타내었다.

<29>

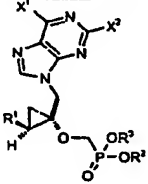
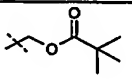
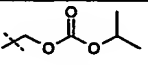
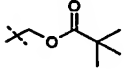
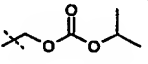
【표 1a】

<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> <math>(+)</math>-trans-광학이성질체 (enantiomer)         </div> </div>				
화합물번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> & R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
1	CH <sub>3</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>
2	CH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>
3	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	H		NH <sub>2</sub>
5	CH <sub>3</sub>	H	Cl	NH <sub>2</sub>
6	CH <sub>3</sub>		H	NH <sub>2</sub>
7	CH <sub>3</sub>		H	NH <sub>2</sub>
8	CH <sub>3</sub>			NH <sub>2</sub>
9	CH <sub>3</sub>			NH <sub>2</sub>
10	CH <sub>3</sub>		NH <sub>2</sub>	H
11	CH <sub>3</sub>		NH <sub>2</sub>	H
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		NH <sub>2</sub>

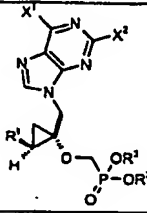
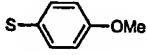
## 【표 1b】

16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	NH <sub>2</sub>
17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	NH <sub>2</sub>
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	NH <sub>2</sub>
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		NH <sub>2</sub>	H
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		NH <sub>2</sub>	H
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			NH <sub>2</sub>
22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			NH <sub>2</sub>
23	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>
24	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>
25	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	Cl	NH <sub>2</sub>
26	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
27	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H		NH <sub>2</sub>
28	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>
29	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>
30	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>
31	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>
32	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>
33	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>

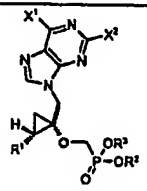
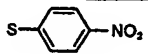
【표 2】

 (S)-trans-광학이성질체 (enantiomer)				
화합물번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> & R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
34	CH <sub>3</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>
35	CH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>
36	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
37	CH <sub>3</sub>		H	NH <sub>2</sub>
38	CH <sub>3</sub>		H	NH <sub>2</sub>
39	CH <sub>3</sub>		NH <sub>2</sub>	H
40	CH <sub>3</sub>		NH <sub>2</sub>	H
41	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>
42	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>
43	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H

【표 3】

 <p>(±)-trans-라세메이트 (racemates)</p>				
화합물번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> & R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
45	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>
46	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>
47	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
48	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
49	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		NH <sub>2</sub>

<33> 【표 4】

 <p>(±)-cis-라세메이트 (racemates)</p>				
화합물번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> & R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
44	CH <sub>3</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>
50	CH <sub>3</sub>	H		NH <sub>2</sub>
51	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H

<34> 본 발명은 또한 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

<35> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은

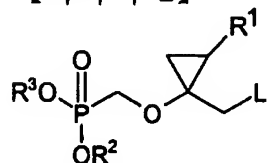


<36> (a) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득하거나,

<37> (b) 하기 화학식 4의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물을 형성시킨 후, 화학식 5의 화합물을 루이스산의 존재하에 가수분해시켜 하기 화학식 1a의 화합물을 수득하거나,

<38> (c) 화학식 1a의 화합물에  $R^{2'}$  및  $R^{3'}$  그룹을 도입시켜 하기 화학식 1b의 화합물을 수득하거나, 수득된 화합물에 대해 통상의 전환과정을 수행함을 특징으로 하여 제조할 수 있다(참고: USP 6,037,335, 5,935,946, 및 5,792,756).

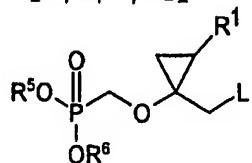
<39> 【화학식 2】



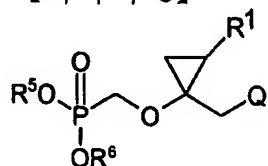
<40> 【화학식 3】

QH

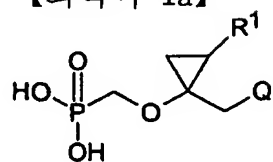
<41> 【화학식 4】



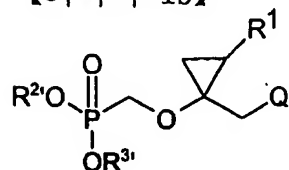
<42> 【화학식 5】



<43> 【화학식 1a】



<44> 【화학식 1b】



<45> 상기 식에서

<46>  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $Q$  는 앞에서 정의한 바와 같고,

<47>  $L$  은 이탈기, 바람직하게는 메탄설포닐옥시, p-톨루엔설포닐옥시 또는 할로젠을 나타내며,

<48>  $R^5$  및  $R^6$  은 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_7$ 의 알킬을 나타내고,

<49>  $R^{2'}$  및  $R^{3'}$  는 각각 독립적으로 수소를 제외한  $R^2$  및  $R^3$  를 나타낸다.

<50> 화학식 1의 화합물을 제조하는 상기 방법 (a) 내지 (c)에서 반응은 각각 용매중에서 염기의 존재하에 수행될 수 있으며, 이때 용매로는 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 클로로포름, 1-메틸-2-피롤리디논 및 디메틸아세트아미드 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있고, 염기로는 수소화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 포타슘 t-부톡사이드, 수소 비스(트리메틸실릴)아미드, 소듐아미드, 탄산세슘 및 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 방법 (b)에서 사용가능한 루이스산으로는 트리메틸실릴할라이드를 언급할 수 있다. 또한, 방법 (c)에서  $R^{2'}$  및  $R^{3'}$  기를 도입시킴에 있어서는, 염기 존재하

에 알킬할라이드와 에테르반응시키거나, 티오닐클로라이드, 옥살릴클로라이드 또는 오염 화인으로 처리하여 디클로로포스포네이트 유도체를 제조한 다음 이 화합물을 적절한 알콜 또는 아민과 반응시켜 목적하는 화합물을 수득한다.

<51> 한편, 상기 본 발명에 따른 방법에서 출발물질로 사용된 화학식 2의 포스포네이트 화합물은 그 자체로 비대칭 탄소를 2개 포함하고 있어 4개의 이성체를 갖으며 각각의 이성체 역시 신규한 화합물로서 이 화합물을 제공하는 것 또한 본 발명의 목적이다.

<52> 화학식 2의 화합물은

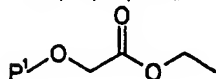
<53> (a) 하기 화학식 6의 알콜기가 보호된 에틸글리콜레이트를 티타늄테트라이소프로폭사이드[Ti(OiPr)<sub>4</sub>]의 존재하에 하기 화학식 7의 알킬마그네슘할라이드와 반응시키는 단계;

<54> (b) 생성된 2개의 사이클로프로판을 다이아스테레오아이소머 [diastereoisomer : 화학식 8 및 9]를 실리카겔 컬럼으로 분리시키는 단계;

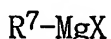
<55> (c) 상기 (b) 단계에서 분리한 각각의 화합물을 염기 존재하에서 화학식 10의 포스포네이트와 에테르반응시켜 화학식 11 또는 12의 포스포네이트 화합물을 얻는 단계; 및

<56> (d) 화학식 11 또는 12의 화합물에 부착된 알콜 보호기를 제거하고 이탈기(L)을 도입시키는 반응을 수행하여 화학식 2a 또는 2b의 화합물을 수득하는 단계로 이루어지는 공정  
에 의해 제조할 수 있다.

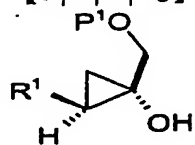
<57> 【화학식 6】



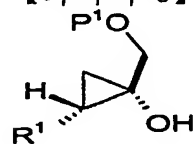
<58> 【화학식 7】



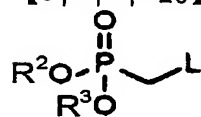
&lt;59&gt; 【화학식 8】



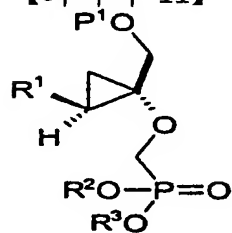
&lt;60&gt; 【화학식 9】



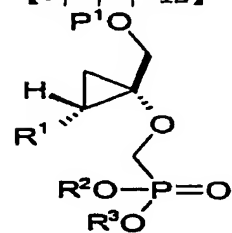
&lt;61&gt; 【화학식 10】



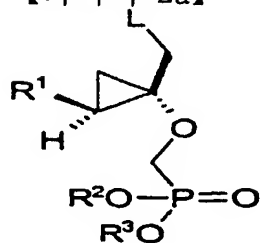
&lt;62&gt; 【화학식 11】



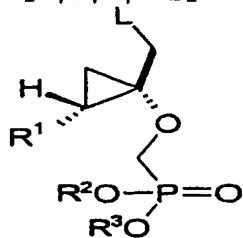
&lt;63&gt; 【화학식 12】



&lt;64&gt; 【화학식 2a】



## &lt;65&gt; 【화학식 2b】



<66> 상기 식들에서

<67> L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 은 위에서 정의한 바와 같고,

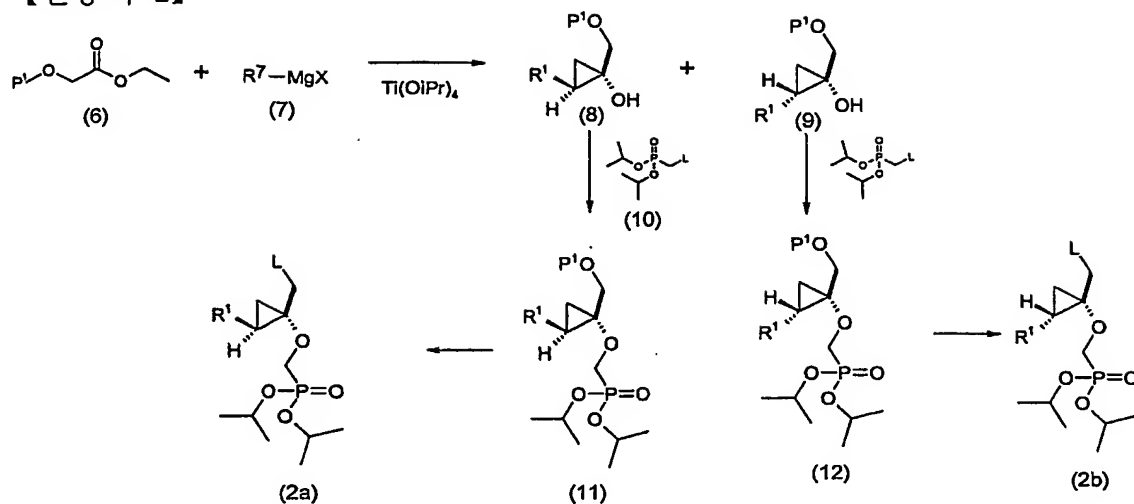
<68> P<sup>1</sup> 은 알콜 보호기, 바람직하게는 벤질(Bn), 테트라하이드로피라닐(THP), t-부틸디페닐실릴(TBDPS) 또는 t-부틸디메틸실릴(TBDMS)을 나타내며,

<69> R<sup>7</sup> 은 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>의 알킬을 나타내며,

<70> X 는 할로젠을 나타낸다.

<71> 구체적으로 R<sup>1</sup> 이 메틸, 에틸 또는 프로필 이며 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 는 에틸 또는 아이소프로필인 화학식 2의 화합물은 다음과 같이 제조할 수 있다 (반응식 1 참조): (i) 알콜기가 보호된 에틸글리콜레이트(6)를 티타늄테트라이소프로폭사이드[Ti(OiPr)<sub>4</sub>]의 존재하에 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-알킬마그네슘브로마이드 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-알킬마그네슘클로라이드(7)와 반응시키고, (ii)생성된 2개의 사이클로프로판을 다이아스테레오아이소머[diastereoisomer : trans-아이소머(8)과 cis-아이소머(9)]를 실리카겔 컬럼으로 분리한 후 각각의 화합물을 염기 존재하에서 디알킬할로메틸포스포네이트(10)과 에테르반응시켜 각각의 반응으로부터 포스포네이트 화합물(11)과 (12)를 얻는다. (iii) 알콜 보호기를 제거하고 이탈기(L)를 도입시켜 화학식 2a와 2b의 화합물을 수득한다.

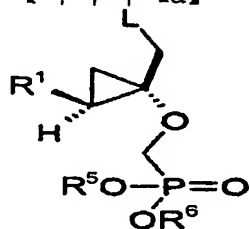
## &lt;72&gt; 【반응식 1】



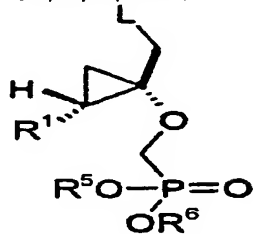
<73> 본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물의 엔앤티오머(enantiomer)를 분리(resolution)하여 원하는 화학식 1의 입체화학적 이성체를 제조하는 방법을 제공한다.

<74> 구체적으로, 본 방법은 하기 화학식 4a 또는 4b 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시킨 후 수득된 각 생성물을 키랄 컬럼으로 분리(resolution)하여, (+) 또는 (-) 중 한쪽의 광학이성체가 많이 포함된(enantiomer enriched) (+), (-) 두개의 광학이성체를 각각 얻어 이들 각각을 트리메틸실릴브로마이드 ( $\text{TMSBr}$ )로 처리하여 화학식 1a의 상응하는 (+), (-) 두개의 광학이성체를 수득하고, 필요에 따라 생성된 화학식 1a의 화합물에  $\text{R}^{2'}$  및  $\text{R}^{3'}$  그룹을 도입하여 상응하는 광학이성체의 화학식 1b의 화합물을 얻는 것을 특징으로 한다.

## &lt;75&gt; 【화학식 4a】



<76> 【화학식 4b】

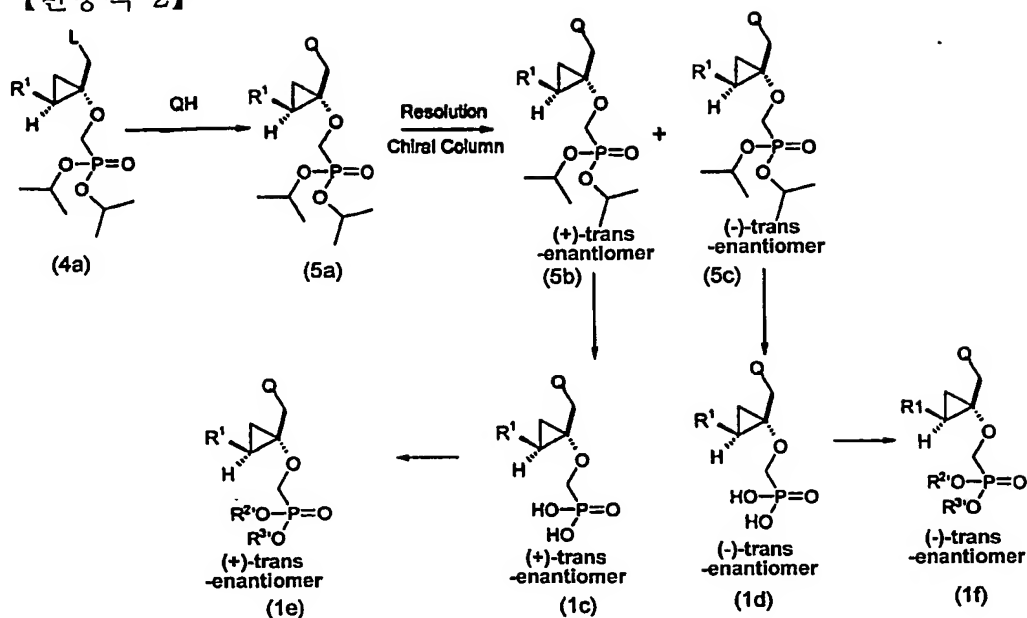


<77> 상기 식들에서,

<78> R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 L 은 위에서 정의한 바와 같다.

<79> 상기와 같은 화학식 1의 입체이성질체의 제조방법은 하기 반응식 2에 의해 구체적으로 예시될 수 있다. 반응식 2 에서 기술된 바와 같이 화학식 2 [반응식 2에 있어서 화합물 (4a)] 의 화합물을 화학식 3의 화합물과 위에 기술한 반응조건으로 반응을 시켜 화학식 5의 화합물 [반응식 2에 있어 화합물 (5a)]의 화합물을 얻고 이 화합물을 키랄 컬럼으로 분리(resolution)하여 두 개의 광학이성체를 얻는다 [반응식 2에 있어 화합물(5b) 및 (5c)]. 한쪽의 광학이성체가 많이 포함된(enantiomer enriched) 두 개의 광학이성체를 얻어 각각의 광학활성도(specific rotation)을 측정하여 (+)-trans-광학이성체(5b)와 (-)-trans-광학이성체(5c)를 확인하였다. 이 각각의 광학이성체를 트리메틸실릴브로마이드(TMSBr)로 처리하여 상응하는 화학식 1a (반응식 2에서 화합물 (1c) 및 (1d))의 한 쪽의 광학이성체가 많이 포함된 (enantiomer enriched) 화합물을 얻었다.

## &lt;80&gt; 【반응식 2】



<81> 본 발명에 따른 화합물들의 제조 방법 및 분리방법 (separation과 resolution)에서 사용되는, 예를 들어 반응물질, 반응용매, 반응물질의 사용량과 같은 반응조건, 분리시 사용되는 실리카 겔 컬럼, 키랄 컬럼의 종류 및 사용되는 용출용매(eluants)는 본 명세서에서 설명된 것으로만 한정되는 것은 아니며, 본 명세서에 기재되거나 당업계의 공지문헌에 개시된 여러 가지 합성 및 분리방법을 임의로 조합함으로써 용이하게 제조 및 분리할 수 있고 이러한 조합은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 범용화된 통상의 기술이다.

<82> 상기 제조방법의 구체적인 반응조건들에 대해서는 하기 제조예 및 실시예를 참고할 수 있다.

<83> 또한, 반응이 완결된 후에 생성물은 통상적인 후처리 방법, 예를 들면 크로마토그래피, 재결정화 등의 방법에 의해 분리 및 정제할 수 있다.



- <84> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 항바이러스제로서 유용하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 활성성분으로 함유함을 특징으로 하는 항바이러스제 조성물, 특히 B형 간염 치료제 조성물을 제공하는 것을 또 다른 목적으로 한다.
- <85> 본 발명의 화합물을 임상적인 목적으로 투여시에 단일용량 또는 분리용량으로 숙주에게 투여될 총 일일용량은 일반적으로 체중 1kg 당 0.01 내지 10000mg, 바람직하게는 0.05 내지 100mg의 범위이나, 특정 환자에 대한 특이 용량 수준은 사용될 특정 화합물, 체중, 성, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률, 약제혼합 및 질환의 중증도에 따라 변화될 수 있다.
- <86> 본 발명의 화합물은 목적하는 바에 따라 주사용 제제 및 경구용 제제로 투여할 수 있다.
- <87> 주사용 제제, 예를 들면 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 공지된 기술에 따라 적합한 분산제, 습윤제 또는 현탁제를 사용하여 제조할 수 있다. 이때, 사용될 수 있는 용매에는 물, 링거액 및 등장성 NaCl 용액이 있으며, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용한다. 모노-, 디-글리세라이드를 포함하여 어떠한 무자극성 고정오일도 이러한 목적으로 사용될 수 있으며, 올레산과 같은 지방산은 주사용 제제에 사용할 수 있다.
- <88> 경구투여용 고체투여 형태는 캡셀제, 정제, 환제, 산제 및 입제가 가능하고, 특히 캡셀제와 정제가 유용하다. 정제 및 환제는 장피제로 제조하는 것이 바람직하다. 고체투여 형태는 본 발명에 따른 화학식 1의 활성화합물을 슈크로오즈, 락토오즈, 전분 등과 같

은 하나 이상의 불활성 희석제, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 붕해제 및 결합제 중에서 선택된 담체와 혼합시킴으로서 제조한다.

<89> 본 발명의 화합물을 임상적으로 투여하여 목적하는 항바이러스효과를 얻고자 하는 경우에, 화학식 1의 활성화합물은 공지의 항암제 또는 항바이러스제중에서 선택된 1종 이상의 성분과 동시에 투여할 수 있다. 이러한 방식으로 본 발명의 화합물과 혼합하여 투여될 수 있는 항암제 또는 항바이러스제로는 5-플루오로우라실, 시스플라틴, 독소루비신, 택솔, 젬시타빈(Gemcitabine), 라미부딘(Lamivudine) 등을 들 수 있다.

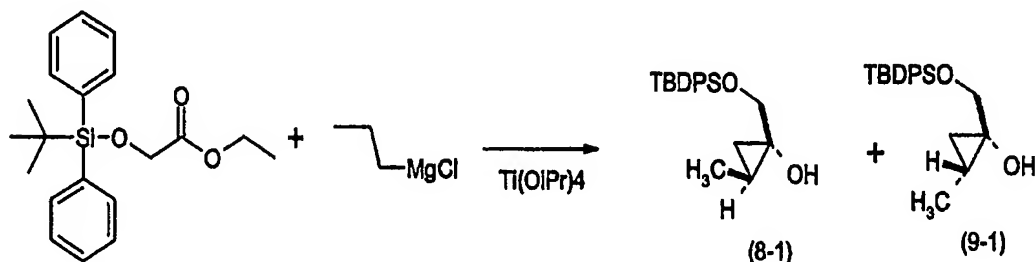
<90> 그러나, 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 제제는 상술된 것으로 제한되는 것은 아니며, 암 또는 바이러스의 치료 및 예방에 유용한 제제라면 어떠한 것도 포함될 수 있다.

<91> 이하, 본 발명을 하기 제조예, 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 제조예, 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

<92>

#### 제조예 1

<93>



<94> (±)-trans-1-([t-부틸(디페닐)실릴]옥시)메틸)-2-메틸사이클로프로판올(8-1)과

(±)-cis-1-([t-부틸(디페닐)실릴]옥시)메틸)-2-메틸사이클로프로판올 (9-1)의 합성

<95> 문헌 (참조: Syn.Lett. 07, 1053-1054, 1999)에 기재된 바에 따라 다음과 같이 표제화합물을 제조하였다. 50g(0.146 mole)의 에틸 2-[[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}아세테이트를 700ml의 테트라하이드로푸란(THF)에 녹이고, 30ml의 티타늄테트라이소프로폭사이드를 첨가하였다. 혼합물에 290ml의 프로필마그네슘클로라이드(2.0M in THF)를 -15 °C 천천히 첨가하고, 반응액을 상온에서 12시간동안 교반하였다. 50ml의 포화 암모늄클로라이드를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 감압증류 하여 용매로 사용한 테트라하이드로푸란(THF)을 700ml 정도 제거한 후, 700ml의 헥산으로 반응물을 2회 추출하였다. 헥산추출액을 감압 증류하고, 그 잔류물을 실리카겔컬럼(전개용매: 1:8 / 에틸아세테이트:헥산)으로 분리하여 두개의 표제화합물(다아아스테레오아이소머: diastereoisomers)를 각각 38g(8-1) 과 3.8g(9-1)를 얻었다. 각각의 화합물의 구조는 NMR으로 확인하였다.

<96> 표제화합물(8-1)

<97>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.08 (t, 1H), 0.90 (q, 1H), 0.96 (d, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.14 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.70(m, 4H)

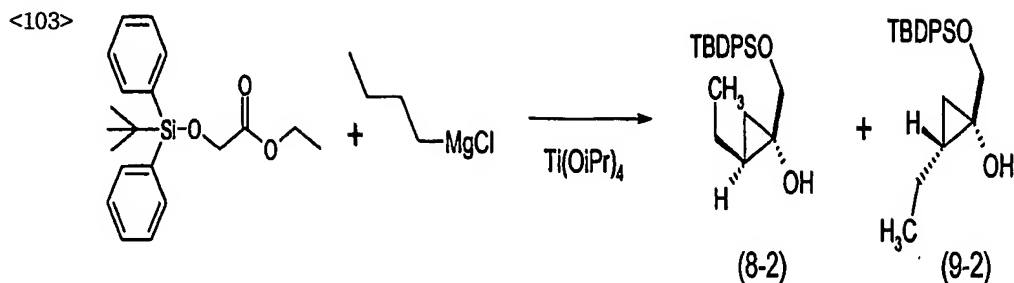
<98> ESI: 363 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$

<99> 표제화합물(9-1)

<100>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.31 (t, 1H), 0.62 (q, 1H), 0.69 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.15 (d, 3H), 2.46 (s, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.70(m, 4H)

<101> ESI: 363 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$

## &lt;102&gt; 제조예 2



&lt;104&gt;

(±)-trans-1-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)메틸)-2-에틸사이클로프로판올(8-2)과

(±)-cis-1-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)메틸)-2-에틸사이클로프로판올 (9-2)의 합성

<105> 제조예 1과 동일한 방법과 같이 실시하고 프로필마그네슘클로라이드 대신 부틸마그네슘 클로라이드를 사용하였다. 이 경우 화합물 (8-2)가 주 화합물로서 30 g을 얻었고, 화합물 (9-2)는 거의 수득하지 못하였다.

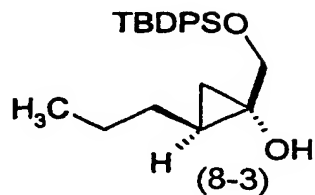
## &lt;106&gt; 표제화합물(8-2)

<107>  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.09 (t, 1H), 0.97 (q, 1H), 0.97 (t, 3H), 1.06 (2H), 1.07 (s, 9H), 1.31 (t, 1H), 2.79 (s, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.68(m, 4H)

<108> ESI: 377 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$

## &lt;109&gt; 제조예 3

&lt;110&gt;



<111> (±)-trans-1-([t-부틸(디페닐)실릴]옥시)메틸)-2-프로필사이클로프로판올(8-3)

<112> 제조예 1과 동일한 방법과 같이 실시하고 프로필마그네슘클로라이드 대신 펜틸마그네슘 클로라이드를 사용하였다. 이 경우 화합물 (8-3)을 주 화합물로서 25 g을 획득하였다.

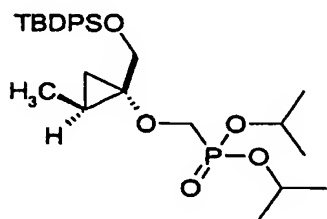
<113> 표제화합물(8-3)

<114>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.09 (t, 1H), 0.68 (1H), 0.70 (t, 3H), 0.82 (m, 1H), 1.09 (s, 10H), 1.32 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.74(m, 4H)

<115> ESI: 391 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$

<116> 제조예 4

&lt;117&gt;



&lt;118&gt;

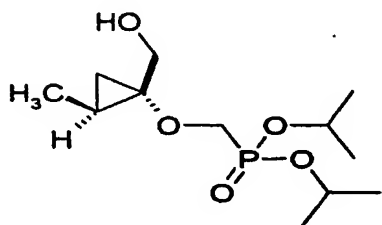
다이소프로필 {(±)-trans-1-([t-부틸(디페닐)실릴]옥시)메틸)-2-메틸사이클로프로필] 옥시}메틸포스포네이트의 합성

<119> 제조예 1에서 얻은 화합물(8-1) 7.5g을 35ml의 디메틸포름아미드에 녹이고 35ml의 리튬 t-부톡사이드(1.0M in THF)를 첨가한 다음 10분간 교반 하였다. 혼합액에 9.7g의 디이소프로필 브로모메틸포스포네이트를 첨가한 후 온도를 40 로 승온시켜 4시간동안 교반 하였다. 감압증류하여 디메틸포름아미드를 제거하고 잔류물에 40ml의 포화 암모늄클로라이드를 첨가한 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 에틸아세테이트 추출액을 감압증류하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산=1/1, v/v)로 정제하여 표제화합물 7.0g(수율 61%)을 수득하였다.

<120>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.13 (t, 1H), 0.96 (m, 1H), 0.97 (d, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.30 (t, 12H), 3.70 (d, 1H), 3.98 (d, 2H), 4.00 (d, 1H), 4.75 (m, 2H), 7.42 (m, 6H), 7.70 (m, 4H)

<121> 제조예 5

<122>



<123>

디이소프로필 {(±)-trans-1-(하이드록시메틸)-2-메틸사이클로프로필}옥시}메틸포스포네이트의 합성

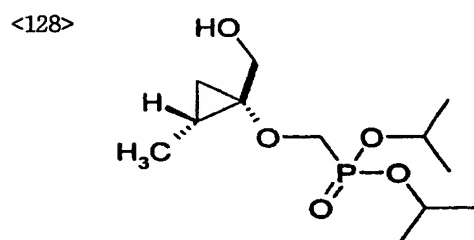
<124> 제조예 4에서 얻은 화합물 8.3g을 100ml의 메탄올에 녹이고 3.1g의 암모늄플루오라이드를 가한 다음 2시간동안 가열환류 시켰다. 반응종결후, 메탄올을 감압증류로 제거하고

잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 표제화합물 3.6g(수율 82%)을 수득하였다.

<125>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.23 (t, 1H), 0.96 (dd, 1H), 1.12 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.32 (d, 12H), 3.59 (d, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.96 (d, 1H), 4.01 (s, 1H), 4.82 (m, 2H)

<126> ESI: 303 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{P}$

<127> 제조예 6



<129>

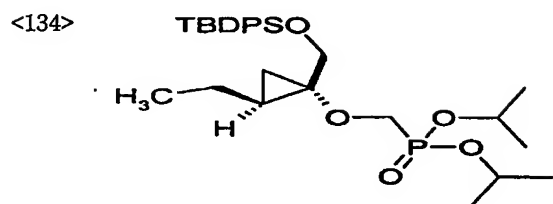
다이소프로필 {(±)-cis-1-(하이드록시메틸)-2-메틸사이클로프로필}옥시}메틸포스포네이트의 합성

<130> 제조예 1에서 얻은 화합물 (9-1) 3.0g을 제조예 4 및 5와 동일한 방법을 연속적으로 실시하여 표제화합물 1.2g을 얻었다.

<131>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.41 (t, 1H), 0.71 (dd, 1H), 0.89 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.33(d, 12H), 3.50 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.91 (dd, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.76 (m, 2H)

<132> ESI: 303 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{P}$

<133> 제조예 7



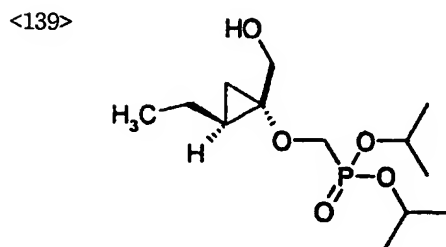
<135>

다이소프로필 {(±)-trans-1-([t-부틸(디페닐)실릴]옥시)메틸)-2-에틸사이클로프로필} 옥시}메틸포스포네이트의 합성

<136> 제조예 2에서 얻은 화합물 (8-2) 4.2g 을 제조예 4와 동일한 방법을 실시하여 표제 화합물 3.6g 을 얻었다.

<137> <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.15 (t, 1H), 0.92 (m, 1H), 0.94 (t, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.08 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.31(m, 12H), 1.35 (m,1H), 3.73 (d, 1H), 3.98 (m, 3H), 4.74 (m, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.67 (m, 4H).

<138> 제조예 8





&lt;140&gt;

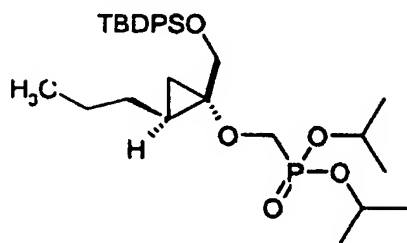
다이소프로필 {(±)-trans-1-(하이드록시메틸)-2-에틸사이클로프로필}옥시}메틸포스포네이트의 합성

<141> 제조예 7에서 얻은 화합물 3.6 g을 제조예 5와 동일한 방법을 실시하여 표제화합물 1.6g을 얻었다.

<142>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.27 (t, 1H), 0.95 (dd, 1H), 1.02 (d, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.34 (d, 12H), 1.37 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.88 (dd, 1H), 4.00 (brt, 1H), 4.77 (m, 2H).

<143> 제조예 9

&lt;144&gt;



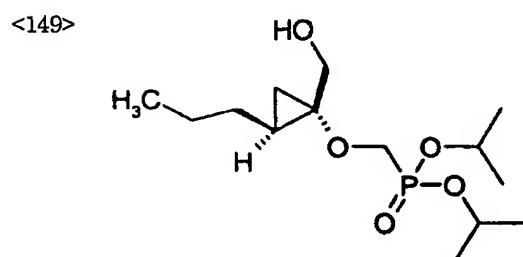
&lt;145&gt;

다이소프로필 {(±)-trans-1-([t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)-2-프로필사이클로프로필}옥시}메틸포스포네이트의 합성

<146> 제조예 3에서 얻은 화합물 (8-3) 1.2g 을 제조예 4와 같은 방법을 실시하여 표제화합물 1.1g 을 얻었다.

<147>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.14 (t, 1H), 0.85 (t, 3H), 0.95 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 1.25 (m, 1H), 1.31(m, 12H), 1.38 (m,3H), 3.70 (d, 1H), 3.98 (m, 3H), 4.72 (m, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.66 (m, 4H).

<148> 제조예 10



<150>

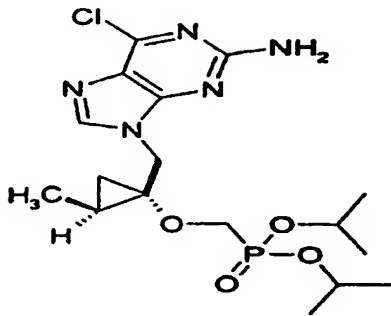
다이소프로필 {(±)-trans-1-(하이드록시메틸)-2-프로필사이클로프로필}옥시}메틸포스포네이트의 합성

<151> 제조예 9에서 얻은 화합물 1.2g을 제조예 5와 동일한 방법을 실시하여 표제화합물 0.5g을 얻었다.

<152>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.28 (t, 1H), 0.94 (t, 3H), 0.97 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 1.33 (d, 12H), 1.41 (m, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.87 (dd, 1H), 4.00 (brt, 1H), 4.77 (m, 2H)

<153> 제조예 11

&lt;154&gt;



&lt;155&gt;

다이소프로필 ((±)-trans-1-[(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필)옥시)메틸포스포네이트의 합성

<156> 제조예 5 에서 얻은 화합물 2.3g을 75ml의 디클로로메탄에 녹이고 1.23g의 트리에틸아민과 1.2g의 메탄설포닐클로라이드를 가한 다음 30분간 실온에서 교반하였다. 포화 암모늄클로라이드를 가하여 반응을 중지시켰다. 디클로로메탄으로 생성물을 추출하고 디클로로메탄을 감압증류로 제거하여 메탄설포네이트화합물 2.73g(수율 94 %)을 수득하였다.

<157>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.44 (t, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.32 (m, 12H), 1.30 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.78 (m, 2H).

<158> 이 메탄설포네이트 화합물은 정제없이 다음반응에 사용하였다.

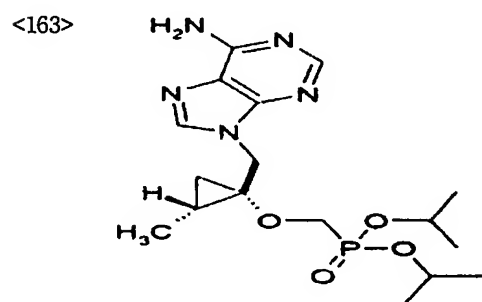
<159> 상기 수득된 메탄설포네이트 430mg을 18ml의 디메틸포름아미드에 녹이고 57.6mg(60% 순도)의 수소화나트륨과 162mg의 6-클로로구아닌(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린)을 첨가하였다. 반응물을 4시간에 걸쳐 가열환류 시켰다. 포화 암모늄클로라이드를 가하여 반응을 중지시켰다. 에틸아세테이트로 생성물을 추출한 다음, 에틸아세테이트 추출액을 감

압증류하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올 =20/1, v/v)로 정제하여 표제화합물 201mg(수율 44%)을 수득하였다.

<160>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.50 (t, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.21(dd 6H), 1.27 (t, 6H), 1.39 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.69 (m, 2H), 5.13 (brs, 2H), 8.32 (s, 1H)

<161> ESI: 432 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>,  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{P}$

<162> 제조예 12



<164>

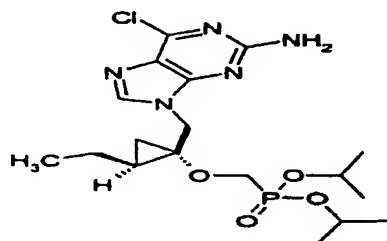
다이소프로필 ((±)-cis-1-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필)옥시)메틸포스포네이트의 합성

<165> 제조예 6 에서 얻은 화합물 0.51 g을 6-클로로구아닌 대신 아데닌을 반응시키는 것을 제외하고, 제조예 11과 동일한 방법을 수행하여 표제화합물 250 mg 을 수득하였다.

<166> ESI: 398( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>,  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4\text{P}$

<167> 제조예 13

&lt;168&gt;



&lt;169&gt;

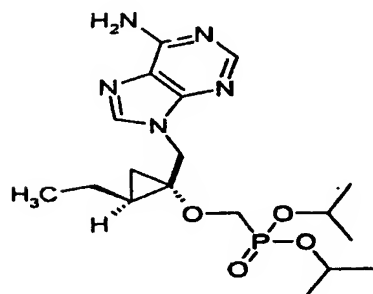
다이소프로필 ((±)-trans-1-[(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-에틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트의 합성

<170> 제조예 8 에서 얻은 화합물 620 mg 을 제조예 11 과 동일한 방법을 수행하여 표제화합물 330mg 을 얻었다.

<171>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.53 (t, 1H), 0.97 (t, 3H), 1.08(m, 1H), 1.25(dd 6H), 1.26 (m, 1H), 1.28 (t, 6H), 1.40 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.16 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.69 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 8.18 (s, 1H).

<172> 제조예 14

&lt;173&gt;



&lt;174&gt;

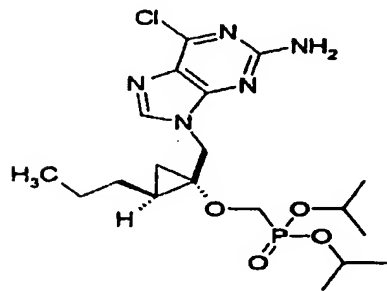
다이소프로필 ({[(±)-(trans)]-1-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-에틸사이클로프로필  
}옥시)메틸포스포네이트의 합성

<175> 제조예 8 에서 얻은 화합물 210 mg 을 6-클로로구아닌 대신 아데닌을 반응시키는 것을 제외하고, 제조예 11과 동일한 방법을 수행하여 표제화합물 95 mg 을 수득하였다.

<176>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.58 (t, 1H), 0.98 (t, 3H), 1.12(m, 1H), 1.28(dd 6H), 1.26 (m, 1H), 1.39 (m, 6H), 1.42 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.75 (m, 2H), 5.92 (brs, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

<177> 제조예 15

&lt;178&gt;



&lt;179&gt;

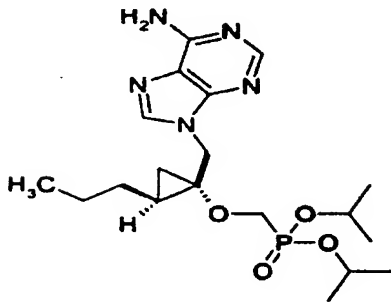
다이소프로필 ({[(±)-(trans)]-1-[(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-프로필사  
이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트의 합성

<180> 제조예 10 에서 얻은 화합물 240 mg 을 제조예 11과 동일한 방법을 수행하여 표제화합물 110 mg 을 얻었다.

<181>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.55 (t, 1H), 0.93 (t, 3H), 1.13(m, 1H), 1.25 (dd 6H), 1.26 (m, 1H), 1.29 (t, 6H), 1.31 (m, 4H), 1.40 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.18(d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.69 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 8.18 (s, 1H).

<182> 제조예 16

<183>



<184>

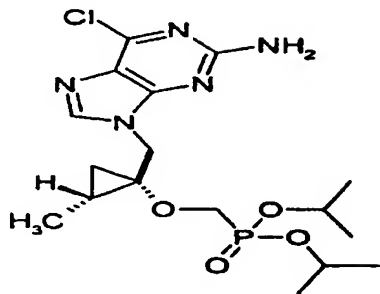
다이소프로필 ({[(±)-(trans)]-1-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-프로필사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트의 합성

<185> 제조예 10에서 얻은 화합물 105 mg 을 6-클로로구아닌 대신 아데닌을 반응시키는 것을 제외하고, 제조예 11과 동일한 방법을 수행하여 표제화합물 45 mg 을 수득하였다.

<186>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.59 (t, 1H), 0.91 (t, 3H), 1.12(m, 1H), 1.31(m 12H), 1.32 (m, 5H), 3.80 (m, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.72 (m, 2H), 5.80 (brs, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

<187> 제조예 17

&lt;188&gt;



&lt;189&gt;

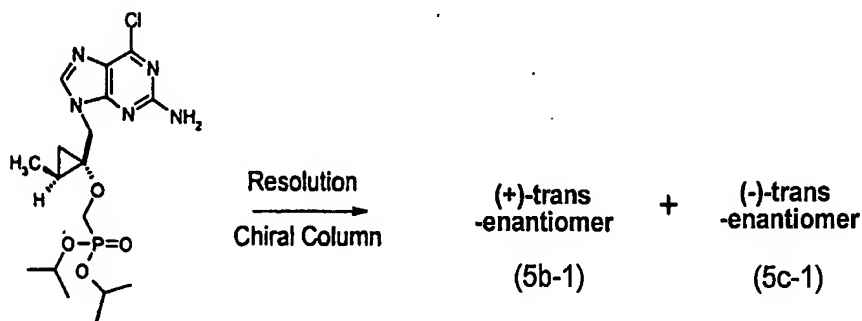
다이소프로필 ({[(±)-(cis)]-1-[(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트의 합성

<190> 제조예 6 에서 얻은 화합물 80 mg을 제조예 11 과 동일한 방법을 수행하여 표제화합물 35 mg 을 수득하였다.

<191> ESI: 432 (M+1)<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P

<192> 실시예 1

&lt;193&gt;



&lt;194&gt;

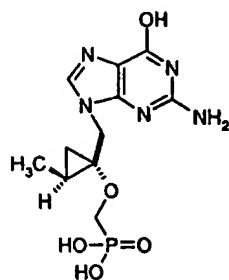
다이소프로필 ({[(±)-trans]-1-[(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트의 분리 (resolution)



<195> 상기 반응식 2에서 서술한 바와 같이 광학이성체(racemates)를 키랄컬럼(chiral column)으로 분리(resolution)하여 (+)-trans-광학이성체와 (-)-trans-광학이성체를 얻었다. 제조예 11에서 얻어진 ( $\pm$ )-trans-라세메이트 (racemate) 50 mg 을 키랄컬럼 (상품명: chiral pak AD, DAICEL chemical사 제조)이 장착된 고성능 리퀴드 크로마토그래피(HPLC)에 통과시켜(용출액: 헥산/이소프로필알코올 = 80/20), (+)-trans-광학이성체 와 (-)-trans-광학이성체 각각 20 mg 씩 얻어 광학활성도(specific rotation)를 측정하였다. 앞에서 분리되는 (잔류시간(retention time) : 7.8 분) 광학이성체 (5b-1)는  $[\alpha]_D = (+)16.35$  ( $c=4.12$  in  $\text{CHCl}_3$ )이고, 뒤에 분리되는 (잔류시간: 9.2 분) 광학이성체(5c-1)는  $[\alpha]_D = (-)16.70$  ( $c=1.92$  in  $\text{CHCl}_3$ )이다.

<196> 실시예 2

<197>



(+)-광학이성체 [(+)-enantiomer]

<198>

((+)-trans-1-[(2-아미노-6-하이드록시-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필)옥시)메틸포스포산 (화합물 1).

<199> 실시예 1 에서 분리(resolution)하여 얻은 (+)-trans-광학이성체 40 mg을 8 ml의 디클로로메탄에 녹인 후 285mg 의 트리메틸실릴브로마이드 (TMSBr)를 첨가한 후 4시간동안

환류시킨다. 디클로로메탄을 감압증류하여 고체를 얻고, 이 얻어진 고체를 1N-HCl 10 ml에 녹인 후 4시간 동안 환류시킨다. 반응 후 용매로 사용한 물을 감압증류하고, 그 잔류물을 메탄올/에테르 (10/1)에서 재결정하여 표제화합물 25.4 mg (83 % 수율)을 흰색 고체로 얻는다.

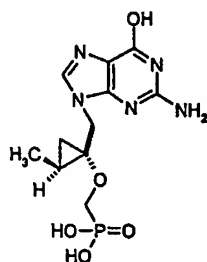
<200>  $[\alpha]_D = (+)18.93$  ( $c=0.66$  in MeOH)

<201>  $^1\text{H NMR}(\text{MeOH}-d_4)$   $\delta$  0.71 (t, 1H), 1.13 (dd, 1H), 1.18 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 9.18 (s, 1H).

<202> ESI: 330 ( $M+1$ ),  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}$

<203> 실시예 3

<204>



(-)-trans-광학이성질체 (enantiomer)

<205>

{{(-)-trans-1-[(2-아미노-6-하이드록시-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시}메틸포스포산 (화합물 34).

<206> 실시예 1에서 분리(resolution)하여 얻은 (-)-trans-광학이성체 40 mg에 실시예 2와 동일한 방법을 실시하여 표제화합물 20.1 mg(수율 80 %)을 흰색 고체로 얻는다.

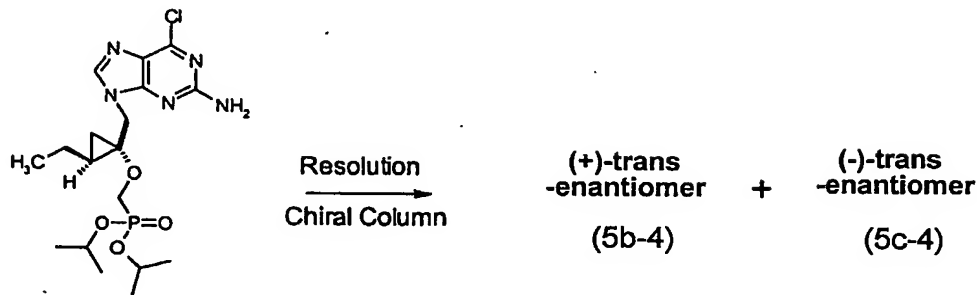
<207>  $[\alpha]_D = (-)20.19$  ( $c=1.21$  in MeOH)

<208>  $^1\text{H NMR}(\text{MeOH-}d_4)$   $\delta$  0.71 (t, 1H), 1.13 (dd, 1H), 1.18 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 9.18 (s, 1H).

<209> ESI: 330 ( $M+1$ ),  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}$

<210> 실시예 4

<211>



<212>

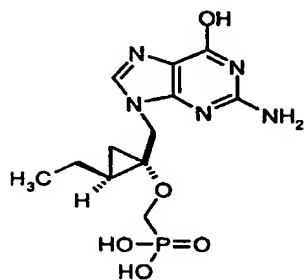
다이소프로필 ((±)-trans-1-[(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-에틸사이클로프로필)옥시)메틸포스포네이트의 분리 (resolution)

<213> 상기 반응식 2에서 서술한 바와 같이 광학이성체(racemates)를 키랄 컬럼(chiral column)으로 분리(resolution)하여 (+)-trans-광학이성체와 (-)-trans-광학이성체를 얻었다. 제조예 13에서 얻어진 (±)-trans-라세메이트 (racemate) 50 mg을 키랄 컬럼 (상품명: chiral pak AD, DAICEL chemical사 제조)이 장착된 고성능 리퀴드 크로마토그래피(HPLC)에 통과시켜 (용출액: 헥산/이소프로필알코올 = 80/20) (+)-trans-광학이성체 (5b-4)와 (-)-trans-광학이성체(5c-4)를 각각 20mg씩 얻어 광학활성도 (specific rotation)를 측정하였다. 앞에서 분리되는(잔류시간: 24 분) 광학이성체는 [

$\alpha ]_D = (+)14.1$  ( $c=7.37$  in  $\text{CHCl}_3$ )이고, 뒤에 분리되는(잔류시간: 27 분) 광학이성체는  
 $[ \alpha ]_D = (-)14.2$  ( $c=4.13$  in  $\text{CHCl}_3$ ) 이다.

<214> 실시예 5

<215>



(+)-광학이성체 [(+)-enantiomer]

<216>

{{(+)-trans-1-[(2-아미노-6-하이드록시-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-에틸사이클로프로필}옥  
 시)메틸포스폰산 (화합물 12)

<217> 실시예 4 에서 분리(resolution)하여 얻은 (+)-광학이성체 40 mg에 실시예 2와 동일한  
 방법을 실시하여 표제화합물 25.0 mg 을 흰색 고체로 얻었다.

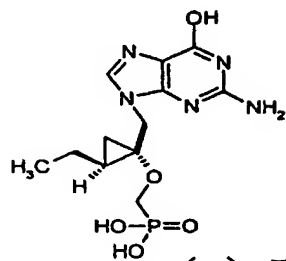
<218>  $[ \alpha ]_D = (+)14.06$  ( $c=0.32$  in  $\text{MeOH}$ )

<219>  $^1\text{H NMR}(\text{MeOH}-d_4)$   $\delta$  0.76 (t, 1H), 1.03 (t, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.47  
 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 9.20 (s, 1H).

<220> ESI: 344 ( $M+1$ ),  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}$

<221> 실시예 6

&lt;222&gt;



(-)-광학이성질체 (enantiomer)

&lt;223&gt;

((-)-trans-1-[(2-아미노-6-하이드록시-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-에틸사이클로프로필)옥시)메틸포스폰산 (화합물 41)

<224> 실시예 4에서 분리(resolution)하여 얻은 (-)-광학이성체 40 mg에 실시예 2와 동일한 방법을 실시하여 표제화합물 20.0mg 을 흰색 고체로 얻었다.

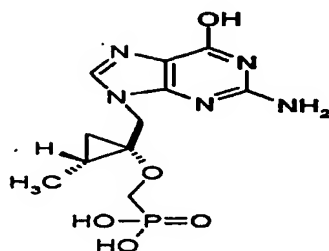
<225>  $[\alpha]_D = (-)13.47 (c=1.47 \text{ in MeOH})$

<226>  $^1\text{H NMR}(\text{MeOH}-d_4) \delta$  0.76 (t, 1H), 1.03 (t, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 9.20 (s, 1H).

<227> ESI: 344 (M+1),  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}$

<228> 실시예 7

&lt;229&gt;



&lt;230&gt;

((±)-cis-1-[(2-아미노-6-하이드록시-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)

메틸포스포산의 합성 (화합물 44)

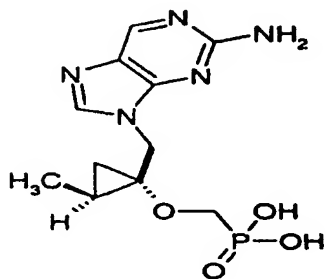
<231> 제조예 17에서 얻은 화합물 30 mg을 실시예 2와 동일한 방법을 실시하여 표제화합물 13 mg 을 얻었다.

<232>  $^1\text{H}$  NMR(MeOH- $d_4$ )  $\delta$  0.67 (t, 1H), 1.05 (dd, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.38 (m, 1H), 3.90 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

<233> ESI: 330 (M+1),  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}$

<234> 실시예 8

&lt;235&gt;



&lt;236&gt;

((+)-trans-1-[(2-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포산 (화합물 2)

<237> 실시예 1에서 얻어진 (+)-광학이성체 (5b-1) 1.8 g을 20 ml의 메탄올에 녹이고, 트리에틸아민(TEA) 0.46g과 0.18g의 10% Pd on C을 넣고 25 °C 수소 1기압하에서 18시간 동안

환원반응을 시켰다. 셀라이트를 통과시켜 Pd를 제거한 후 여액을 감압증류하여 원하는 6-디옥시구아닌 유도체를 100 % 수율로 얻었다.

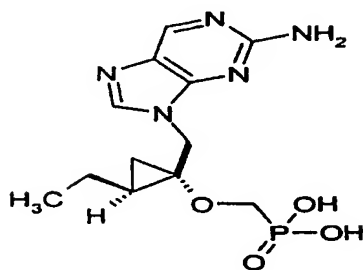
<238>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.37 (t, 1H), 0.96 (m, 1H), 1.00 (d, 3H), 1.12(m, 1H), 1.14(m, 12H), 3.79 (m, 2H), 21 (dd, 2H), 4.51 (m, 2H), 5.27 (brs, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

<239> 위에서 얻은 6-디옥시구아닌 유도체 1.8 g 을 실시예 2 와 동일한 방법을 실시하여 표제의 화합물 1.3g (100 % 수율)을 얻었다.

<240>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  0.63 (t, 1H), 1.05 (dd, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.43 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

<241> 실시예 9

<242>



<243>

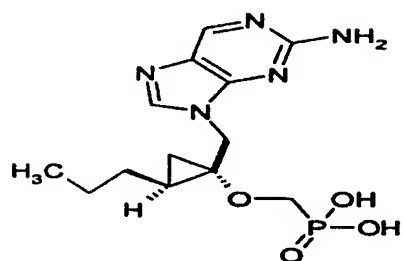
((+)-trans-1-[(2-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-에틸사이클로프로필)옥시)메틸포스폰산 (화합물 13)

<244> 실시예 4에서 얻어진 (+)-광학이성체 (5b-4) 400 mg 을 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제화합물 270 mg 을 얻었다.

<245>  $^1\text{H}$  NMR(MeOH- $d_4$ )  $\delta$  0.71 (t, 1H), 1.10 (t, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.74 (s, 1H).

<246> 실시예 10

<247>



<248>

(( $\pm$ )-trans-1-[(2-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-프로필사이클로프로필}옥시)메틸포스  
폰산의 합성 (화합물 45)

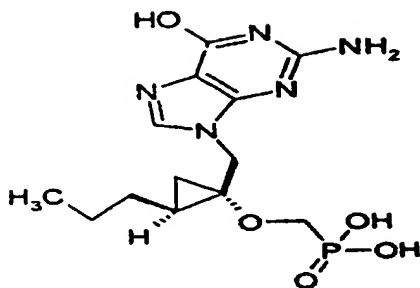
<249> 제조예 15에서 얻은 화합물 200 mg 을 실시예 8과 동일한 방법을 실시하여 표제의 화합물 110 mg 을 얻었다.

<250>  $^1\text{H}$  NMR(MeOH- $d_4$ )  $\delta$  0.71 (t, 1H), 0.96 (t, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.43 (m, 3H), 1.47 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.74 (s, 1H).

<251> 실시예 11



&lt;252&gt;



&lt;253&gt;

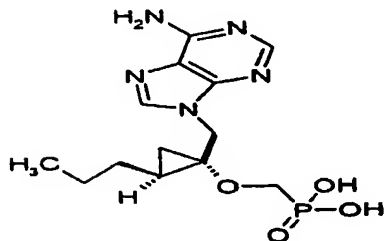
((±)-trans-1-[(2-아미노-6-하이드록시-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-프로필사이클로프로필} 옥시)메틸포스폰산의 합성 (화합물 46)

<254> 제조예 15에서 얻은 화합물 150 mg 을 실시예 2와 동일한 방법을 실시하여 표제의 화합물 110 mg 을 얻었다.

<255>  $^1\text{H}$  NMR(MeOH- $d_4$ )  $\delta$  0.74 (t, 1H), 0.96 (t, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.42 (m, 5H), 3.79 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 9.17(s, 1H).

<256> 실시예 12

&lt;257&gt;



&lt;258&gt;

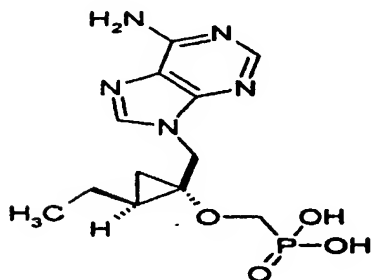
((±)-trans-1-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-프로필사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산의 합성 (화합물 47)

<259> 제조예 16에서 얻은 화합물 35 mg을 10 ml의 디클로로메탄에 녹이고, 280 mg의 트리메틸실릴브로마이드 (TMSBr)를 첨가한 후 4 시간동안 환류시킨다. 디클로로메탄을 감압중류하여 고체를 얻고, 이 얻어진 고체를 메탄올-에테르 (10/1)에서 재결정하여 23 mg의 흰색고체를 얻었다.

<260>  $^1\text{H}$  NMR(MeOH- $d_4$ )  $\delta$  0.69 (t, 1H), 0.97 (t, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 1.47 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

<261> 실시예 13

<262>



<263>

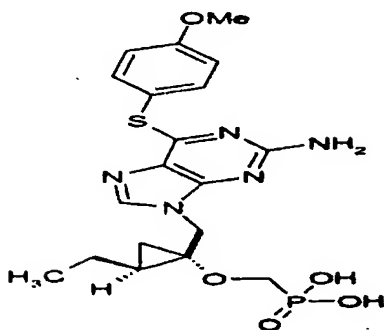
(( $\pm$ )-trans-1-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-에틸사이클로프로필)옥시)메틸포스폰산의 합성 (화합물 48)

<264> 제조예 14에서 얻은 화합물 40 mg 을 실시예 12와 동일한 방법을 실시하여 표제화합물 25 mg 을 얻었다.

<265>  $^1\text{H}$  NMR(MeOH- $d_4$ )  $\delta$  0.69 (t, 1H), 1.02 (t, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H).

<266> 실시예 14

<267>



<268>

[{(±)-trans-1-({2-아미노-6-[(4-메톡시페닐)설파닐]-9H-퓨린-9-일}메틸)-2-에틸사이클로프로필}옥시]메틸포스포산의 합성 (화합물 49)

<269> 제조예 13에서 얻은 화합물 6-클로로구아닌유도체 48 mg을 9 ml의 에탄올에 녹이고, 트리에틸아민 140 mg과 4-메톡시티오크레졸 290 mg을 가하였다. 환류조건하에서 24시간동안 반응을 시키고 20ml의 물을 가하여 반응을 종결시킨다. 메탄올을 감압증류하여 제거한 후, 디클로로메탄으로 추출하고 그 추출액을 감압증류하여 제거한다. 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 정제하여 구아닌의 6번 위치가 4-메톡시페닐티오로 치환된 화합물 40 mg 을 얻었다.

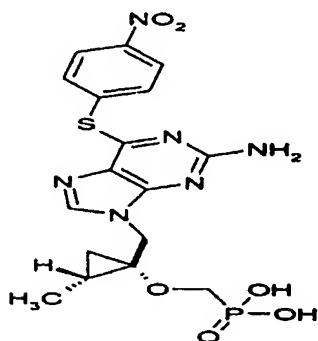
<270>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.51 (t, 1H), 0.97 (t, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.24(d, 6H), 1.27(d 6H), 1.40 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.78 (brs, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 8.04 (s, 1H).

<271> 이 얻어진 화합물 40 mg 을 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 원하는 표제화합물 25 mg 을 얻었다.

<272>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  0.63 (t, 1H), 0.93 (t, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 8.98 (s, 1H).

<273> 실시예 15

<274>



<275>

[{(±)-cis-1-({2-아미노-6-[(4-니트로페닐)설파닐]-9H-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필}옥시]메틸포스폰산의 합성 (화합물 50)

<276> 제조예 17에서 얻어진 화합물 6-클로로구아닌유도체 48 mg을 9 ml의 에탄올에 녹이고, 트리에틸아민 140 mg과 4-니트로티오크레졸 290 mg을 가하였다. 환류조건하에서 24시간

동안 반응을 시키고 20ml의 물을 가하여 반응을 종결시킨다. 메탄올을 감압증류하여 제거한 후, 디클로로메탄으로 추출하고 그 추출액을 감압증류하여 제거한다. 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 정제하여 구아닌의 6번 위치가 4-니트로페닐티오로 치환된 화합물 32 mg 을 얻었다.

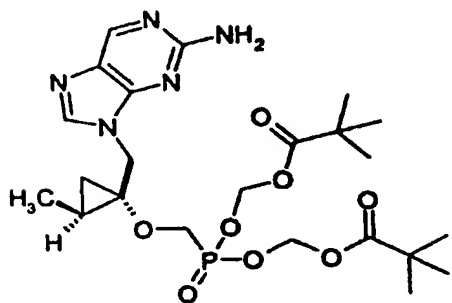
<277>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.62 (t, 1H), 0.93 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.26(d, 6H), 1.30(d, 6H), 1.36 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.83 (brs, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.22 (d, 2H).

<278> 이 얻어진 화합물 32 mg 을 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 원하는 표제화합물 20 mg 을 얻었다.

<279>  $^1\text{H}$  NMR( $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  0.67 (t, 1H), 1.05 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 1.38 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.33 (m, 2H), 9.17 (s, 1H).

<280> 실시예 16

<281>



&lt;282&gt;

(+)-trans-3-[(1-[(2-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필)옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ<sup>5</sup>-포스파논-1-일-피발레이트 (화합물 6).

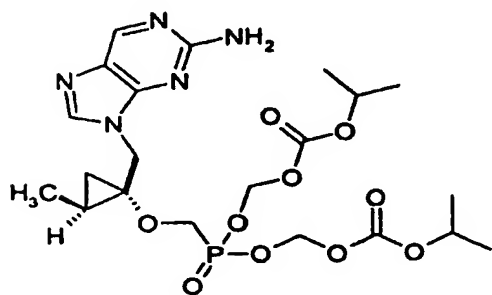
<283> 실시예 8에서 얻어진 화합물 600mg을 1-메틸-2-피롤리딘은 5ml에 넣고 60 °C 로 가열하고 30분 동안 교반시킨다. 이 반응물에 트리에틸아민 (TEA) 0.58g 과 클로로메틸피발레이트 0.86g을 넣고 27시간동안 교반시킨다. 그 반응물을 20 °C로 온도를 내리고, 반응물에 20ml 물을 넣어 종결시킨 후, 에틸아세테이트로 추출한다. 이 추출액을 감압증류한 후 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 250 mg (24 % 수율)을 얻는다.

<284>  $[\alpha]_D = (+)20.57(c=2.04 \text{ in } \text{CHCl}_3)$

<285>  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  0.52 (t, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.17 (d, 3H), 1.20(s, 18H), 1.41 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.00 (brs, 2H), 5.64 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

<286> 실시예 17

&lt;287&gt;



&lt;288&gt;

(+)-trans-비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9H-푸린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트 (화합물 7).

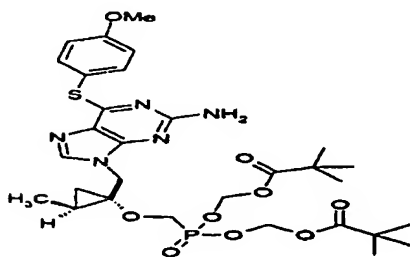
<289> 실시예 8에서 얻어진 화합물 0.98g 을 1-메틸-2-피롤리딘은 5ml에 넣고 50 °C 로 가열하고 30분 동안 교반시킨다. 이 반응물에 트리에틸아민 (TEA) 0.96g과 클로로메틸이소프로필카보네이트 1.44g을 넣고 3시간동안 교반시킨다. 그 반응물을 20 °C로 온도를 내리고, 반응물에 20ml 물을 넣어 종결시킨후, 에틸아세테이트로 추출한다. 이 추출액을 감압 증류한 후 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 270 mg (16 % 수율)을 얻는다.

<290>  $[\alpha]_D = (+)20.48(c=1.14 \text{ in } \text{CHCl}_3)$

<291>  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  0.49 (t, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.29(m, 12H), 1.45 (m 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (m, 2H), 4.62 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

<292> 실시예 18

&lt;293&gt;



&lt;294&gt;

(+)-trans-3-{[(1-{[2-아미노-6-(4-메톡시페닐티오)-9H-퓨린9-일]메틸}-2-메틸사이클로프로필)옥시]메틸}-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ<sup>5</sup>-포스파논-1-일-피발레이트 (화합물 8)

<295> 실시예 1에서 얻은 (+)- 광학이성체 화합물 6-클로로구아닌유도체 48 mg을 9 ml의 에탄올에 녹이고, 트리에틸아민 140 mg 과 4-메톡시티오크레졸 290 mg을 가하였다. 환류조진하에서 24시간 동안 반응을 시키고 20ml의 물을 가하여 반응을 종결시킨다. 메탄올을 감압증류하여 제거한 후, 디클로로메탄으로 추출하고 그 추출액을 감압증류하여 제거한다. 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 정제하여 구아닌의 6번 위치가 4-메톡시페닐티오로 치환된 화합물을 얻는다.

<296> 이 얻어진 화합물 40 mg 을 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 원하는 포스폰산 유도체 32 mg 를 얻었다.

<297> ESI: 452 (M+1)<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>PS

<298> 위에서 얻어진 화합물 30 mg 을 실시예 17과 동일한 방법을 수행하여 표제 화합물 15 mg 을 얻었다(수율 20 %).

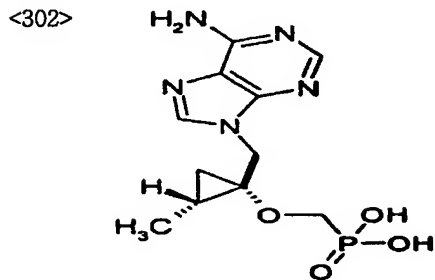
<299> [α]<sub>D</sub> = (+)13.75(c=2.36 in CHCl<sub>3</sub>)

<300> <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.63 (t, 1H), 0.93 (t, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 8.98 (s, 1H). <sup>3</sup>J δ 0.48 (t, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.19(m, 18H), 1.38 (m 1H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (dd, 1H), 3.98



(dd, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.76 (brs, 2H), 5.62 (m, 4H), 6.95 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.91 (s, 1H).

<301> 실시예 19



<303>

(([(±)-cis-[1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필]옥시]메틸포스폰산의 합성 (화합물 51)

<304> 제조예 12에서 얻은 화합물 50 mg 을 실시예 12와 동일한 방법을 실시하여 표제화합물 40 mg 을 얻었다.

<305>  $^1\text{H}$  NMR(MeOH- $d_4$ )  $\delta$  0.63 (t, 1H), 1.05 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 1.32 (m, 1H), 3.87 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

【발명의 효과】

<306> 본 발명에 따른 화합물은 B형 간염 세포주인 HepG2.2.15 세포에서 매우 우수한 약물효과를 나타내며, 또한 B형 간염 치료제 개발에 널리 사용되고 있는 형질전

환된 쥐(transgenic mouse)에 대해 혈관투여 또는 경구투여하는 경우 좋은 약효를 나타내었다. 그 실험방법 및 결과를 하기 기술하였다.

<307> 실험예 1

<308> B형 간염 세포주에서의 B형 간염 바이러스(HBV) 억제효과 측정 및 분석

<309> (1) 세포배양 및 약물처리

<310> B형 간염 바이러스를 생성하는 세포주인 HepG2.2.15세포(M.A Shells et al., P.N.A.S. 84, 1005(1987))를 T-75 플라스크에서 10% FBS(Fetus bovine serum, GIBCO BRL, #16000-044), 1% ABAM(Antibiotic-Antimycotic, GIBCO BRL, #16000-028), 400 $\mu$ g/ml의 제네티신(geneticin, Sigma, #G-9516)을 첨가한 DMEM배지(GIBCO BRL, #430-2200)중에서 3일 간격으로 1:3의 비율로 나누어 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 37 $^{\circ}$ C로 배양하였다. 96웰 플레이트에  $4 \times 10^4$ 개/웰이 되도록 분주한 후 세포밀도가 80-90%로 되었을 때 2% FBS, 1% ABAM, 400 $\mu$ g/ml의 제네티신을 포함한 DMEM 배지200 $\mu$ l로 바꾸어준 다음 약물을 100 $\mu$ M에서부터 5배씩 연속적으로 희석하여 0.16 M까지 처리하였다. 각 처리 약물별로 2-3회의 반복 수를 두어 실험오차를 최소화하였다. 2일 간격으로 배지를 갈아주고 약물을 처리한지 10일째에 배지 100 $\mu$ l를 수집하여 정량적 PCR(Polymerase Chain Reaction)을 통해 약물에 의한 바이러스 증식의 억제 정도를 조사하였다.

<311> (2) 약물의 세포독성 조사

<312> 10일째에 배지 100 $\mu$ l를 수집한 후, 7.5mg/ml의 MTT(Thiazolyl Blue Tetrazolium Broide, Amresco, #0793-5G) 용액을 30 $\mu$ l씩 각 웰에 가하고 37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 2

시간 배양하여 염색하였다. 용액을 버린 후 10% Triton X-100,  $0.4\mu\text{l}$ 의 진한 염산을 포함한 이소프로판올 용액을  $120\mu\text{l}$ /웰씩 가하고 2시간 동안 흔들어 염색된 세포를 녹여내었다. 엘라이자 리더(Elisa Reader)로 540nm에서 흡광도를 조사하였다.

<313> (3) PCR을 통한 B형 간염 바이러스 복제 억제 효과의 정량화

<314> 시료 처리 후 10일째 수집한 세포 배양액을 이용하여 B형 간염 바이러스의 복제 억제 정도를 분석하였다. 각 시료를 처리한 세포의 배양액을 증류수로 10배 희석한 후  $95^{\circ}\text{C}$ 에서 15분간 끓여 세포를 파괴하는 전처리 과정을 거친 후, B형 간염 바이러스의 모든 아중에 공통적인 염기서열을 나타내는 2001번 염기서열위치와 핵 항원 유전자와 폴리머라아제 유전자 사이의 2319번 염기서열 위치를 각각 5' 말단 프라이머와 3' 말단 프라이머로 사용하여 약 320bp의 유전자 절편이 PCR에 의해 증폭되도록 하였다. 그 후, B형 간염 바이러스 게놈 DNA를 정량함으로써 각 시료의 B형 간염 바이러스의 복제 억제 역가를 분석하였다.

<315> 우선 시료를 처리하지 않은 B형 간염 바이러스 세포 배양액을 연속적으로 희석시켜 PCR로 증폭시켰다. 증폭된 DNA를 2% 아가로스겔에서 전기영동한 후 에티뮴 브로마이드(EtBr, ethidium bromide)로 염색하여 디지털 영상화 시스템(Digital Imaging System)인 IS-1000(Innotech Scientific Corporation)으로 분석하였다. 선형(linear) 상관관계가 성립하는 구간의 희석배수(dilution fold)를 사용하여 시료를 처리한 세포 배양액의 분석에 들어갔다. 동일한 PCR 방법에 의하여 증폭된 실험군의 DNA를 2% 아가로스겔에서 전기영동한 후 에티뮴 브로마이드로 염색하여 IS-1000으로 분석하고 B형 간염 바이러스 복제 억제 정도를 시료를 처리하지 않은 대조군과의 비로 나타냄으로써 각 시료의 복제

억제 정도를 정량화하였다. 표 8은 대표적인 화합물들의 억제 효능 (약효 및 독성)을 요약한 것이다.

<316> 【표 5】

화합물 번호	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) in HBV	CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) in HepG2.2.15
1	0.05	>1000
2	1.0	>1000
12	0.06	>1000
13	>10	>1000
34	>10.0	>1000
41	>40.0	>1000
45	>40.0	>1000
46	1.2	>1000
47	>30.0	>1000
48	>30.0	>1000
49	>0.2	>1000
44	>10.0	>1000
50	>40.0	>1000
51	>40.0	>1000

<317> 상기 표 5의 결과로부터 알 수 있듯이, 각각의 엔앤티오머 (enantiomer) 및 다이아스테레오아이소머 (diastereoisomer)은 항바이러스제(특히 B형 간염바이러스)로서의 약효가 큰 차이가 있으며, 위의 화합물들 중에서 (+)-trans-광학이성체 (enantiomer)가 매우 우수한 약효를 보여주었다.

<318> 실험예 2

<319> 형질전환 쥐(Transgenic mouse: T/G mouse)에서의 약효실험

<320> 동물실험은 피하 및 경구투여 방식으로 진행되었다.

<321> FVB strain 마우스로부터 문헌(참조: Jone D. Morrey, Kevin W. Bailey, Brent E.

Korba, Robert W. Sidwell, "Utilization of transgenic mice replicating high levels of hepatitis B virus for antiviral evaluation of lamivudine" Antiviral research, 1999, 42, 97-108)에 기재된 방법에 따라 얻어진 4-5 주령된 HBV 형질전환 쥐에 1일 1회 씩 10mg/kg/day로 9일간 피하투여하거나, 10, 2, 0.4mg/kg/day의 양으로 9일간 경구투여 하였다 (암컷과 수컷은 동수로 사용함). 투여중에 또는 투여가 끝난 뒤 쥐의 꼬리에서 채혈하여 5 $\mu$ l의 혈청을 회수하였다. 이 혈청에 15ml의 Genereleaser sol을 첨가하고 각각 다른 온도에서 숙성시키는 전처리 과정을 통하여 HBV DNA를 뽑아내었다. 4 $\mu$ l의 10 x 완충액(Perkin Elmer), 0.8 $\mu$ l의 10mM dNTP, 500ng의 실험에 1에서 사용한 HBV 프라이머, 2,125mM의 MgCl<sub>2</sub>, DMSO 및 Taq 폴리머라제를 첨가하여, PCR(Polymerase Chain Reaction)로 증폭시켰다. 전기영동을 사용하여 HBV DNA량을 분석함으로써 형질전환 쥐에서 본 발명에 따른 화합물의 약효를 평가하고 그 결과를 하기 표 6에 나타내었다. 하기 표 6에서 약효군은 혈액에서 HBV DNA가 검출되지 않은 경우를 나타낸다.

<322>

【표 6】

화합물 번호	투여량(mg/kg/day)	결과(약효군 마리수/ 투여군 마리수)	투여방법
2	10	4/4	피하
6	1	5/5	경구
7	1	5/5	경구
8	1	2/5	경구

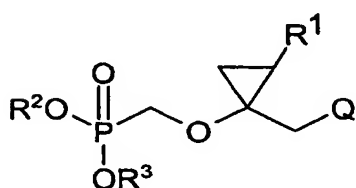
<323> 상기 표 6의 결과로부터 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 화합물은 경구 및 피하 투여시 모두 동물실험에서 우수한 B형 간염 치료효과를 보이고 있다. (+)-광학이성체의 화합물인 화합물 6과 7번의 경우 경구투여시 1 mpk 이하에서도 매우 우수한 약물효과를 나타내므로 B형 간염의 치료에 매우 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

하기 화학식 1의 (1-포스포노메톡시-2-알킬사이클로프로필)메틸뉴클레오사이드 유도체,  
약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 입체화학적 이성체:

[ 화학식 1 ]



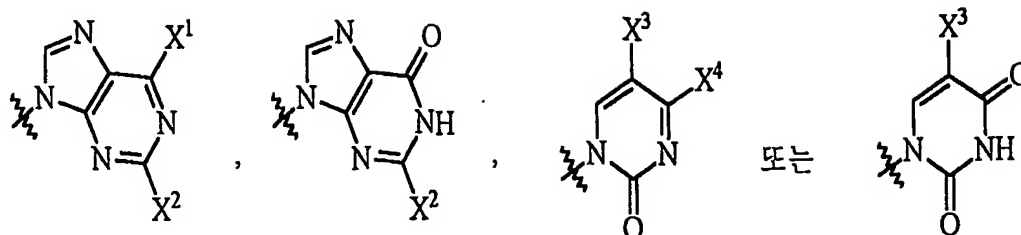
상기 식에서

$R^1$  은  $C_1$ - $C_7$  알킬이고,

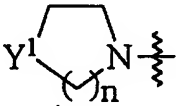
$R^2$  및  $R^3$  는 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 할로젠,  $C_1$ - $C_4$ -알콕시, 페녹시,  $C_7$ - $C_{10}$ -페닐알콕시, 또는  $C_2$ - $C_5$ -아실옥시에 의해 치환되거나 비치환된  $C_1$ - $C_4$ -알킬을 나타내거나,  $C_2$ - $C_7$ -아실,  $C_6$ - $C_{12}$ -아릴 또는 치환되거나 비치환된 카바모일을 나타내거나,  $-(CH_2)_m-OC(=O)-R^4$  을 나타내며, 여기서  $m$  은 1 내지 12의 정수이고,  $R^4$  는

$C_1$ - $C_{12}$ -알킬,  $C_2$ - $C_7$ -알케닐,  $C_1$ - $C_5$ -알콕시,  $C_1$ - $C_7$ -알킬아미노, 디( $C_1$ - $C_7$ -알킬)아미노,  $C_3$ - $C_6$ -사이클로알킬, 또는 질소 및 산소로 구성된 그룹 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원 헤테로사이클을 나타내며,

$Q$  는 하기 구조식의 그룹을 나타내며:



여기에서

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 하이드록시 또는 할로젠을 나타내거나, 각각 니트로 또는  $C_1$ - $C_5$ -알콕시에 의해 치환되거나 비치환된  $C_1$ - $C_7$ -알킬,  $C_1$ - $C_5$ -알콕시, 알릴, 하이드록시- $C_1$ - $C_7$ -알킬, 페닐, 또는 페녹시를 나타내거나, 니트로, 아미노,  $C_1$ - $C_6$ -알킬 또는  $C_1$ - $C_4$ -알콕시에 의해 치환되거나 비치환된  $C_6$ - $C_{10}$ -아릴티오를 나타내거나,  $C_6$ - $C_{12}$ -아릴아미노,  $C_1$ - $C_7$ -알킬아미노, 디( $C_1$ - $C_7$ -알킬)아미노,  $C_3$ - $C_6$ -사이클로알킬아미노 또는 의 구조를 나타내고, 여기에서  $n$  은 1 또는 2의 정수이며,  $Y^1$  은 0,  $CH_2$  또는  $N-R$  ( $R$  은  $C_1$ - $C_7$ -알킬 또는  $C_6$ - $C_{12}$ -아릴이다)을 나타낸다.

## 【청구항 2】

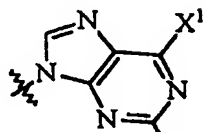
제 1항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염이 황산, 메탄설폰산 또는 할로젠화수소산의 부가염인 화합물.

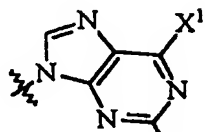
## 【청구항 3】

제 1항에 있어서,  $R^1$  은  $C_1$ - $C_3$ -알킬,  $R^2$  및  $R^3$  는 각각 수소를 나타내거나, 불소,  $C_1$ - $C_4$ -알콕시, 또는 페녹시에 의해 치환되거나 비치환된  $C_1$ - $C_4$ -알킬을 나타내거나,  $-(CH_2)_m-OC(=O)-R^4$  을 나타내며, 여기서  $m$  은 1 내지 12의 정수이고,  $R^4$  은  $C_1$ - $C_{12}$ -알킬,  $C_2$ - $C_7$ -알케닐,  $C_1$ - $C_5$ -알콕시,  $C_1$ - $C_7$ -알킬아미노, 디( $C_1$ - $C_7$ -알킬)아미노,



C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-사이클로알킬 또는 질소 및 산소로 구성된 그룹 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원 헤테로사이클을 나타내며,

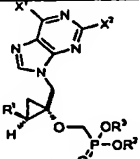
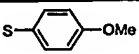
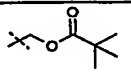
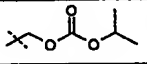
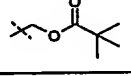
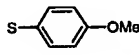
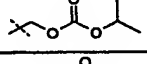
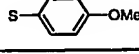
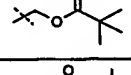
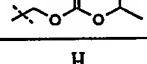



Q 는 구조식  을 나타내고, 여기에서 X<sup>1</sup> 은 수소, 하이드록시, 에톡시, 이소프로폭시, 4-메톡시페닐티오 또는 4-니트로페닐티오를 나타내며, X<sup>2</sup> 는 아미노를 나타내는 화합물.

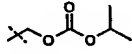
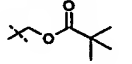
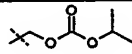
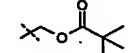
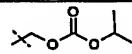
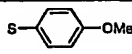
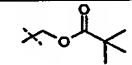
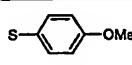
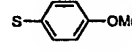
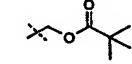
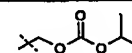
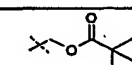
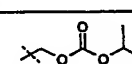
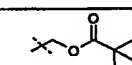
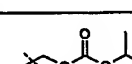
#### 【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 하기 표 1a 및 표 1b에 나타낸 화합물.

[표 1a]

 (+)-trans-광학이성질체 (enantiomer)				
화합물번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> & R <sup>3</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
1	CH <sub>3</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>
2	CH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>
3	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	H		NH <sub>2</sub>
5	CH <sub>3</sub>	H	Cl	NH <sub>2</sub>
6	CH <sub>3</sub>		H	NH <sub>2</sub>
7	CH <sub>3</sub>		H	NH <sub>2</sub>
8	CH <sub>3</sub>			NH <sub>2</sub>
9	CH <sub>3</sub>			NH <sub>2</sub>
10	CH <sub>3</sub>		NH <sub>2</sub>	H
11	CH <sub>3</sub>		NH <sub>2</sub>	H
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		NH <sub>2</sub>

[표 1b]

16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	NH <sub>2</sub>
17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	NH <sub>2</sub>
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	NH <sub>2</sub>
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		NH <sub>2</sub>	H
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		NH <sub>2</sub>	H
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			NH <sub>2</sub>
22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			NH <sub>2</sub>
23	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	OH	NH <sub>2</sub>
24	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>
25	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	Cl	NH <sub>2</sub>
26	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H
27	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H		NH <sub>2</sub>
28	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>
29	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>
30	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>
31	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>
32	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>
33	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	NH <sub>2</sub>

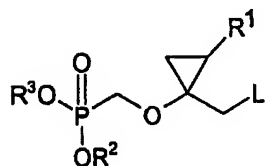
## 【청구항 5】

(a) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득하거나,

(b) 하기 화학식 4의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물을 형성시킨 후, 화학식 5의 화합물을 루이스산의 존재하에 가수분해시켜 하기 화학식 1a의 화합물을 수득하거나,

(c) 화학식 1a의 화합물에 R<sup>2'</sup> 및 R<sup>3'</sup> 그룹을 도입시켜 하기 화학식 1b의 화합물을 수득하거나, 수득된 화합물에 대해 통상의 전환과정을 수행함을 특징으로 하여 제 1 항에 정의된 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법:

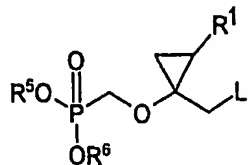
[화학식 2]



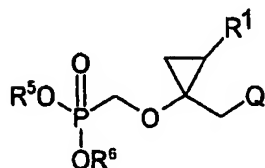
[화학식 3]

QH

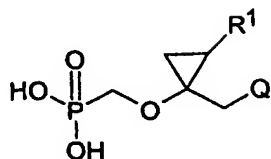
[화학식 4]



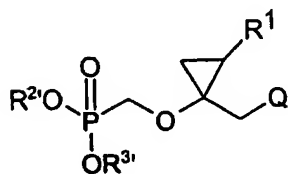
[화학식 5]



[화학식 1a]



[화학식 1b]



상기 식들에서

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $Q$  는 제 1 항에서 정의한 바와 같고,

$L$  은 메탄설포닐옥시,  $p$ -톨루엔설포닐옥시 또는 할로젠을 나타내며,

$R^5$  및  $R^6$  은 각각 독립적으로  $C_1$ - $C_7$ 의 알킬을 나타내고,

$R^{2'}$  및  $R^{3'}$ 는 각각 독립적으로 수소를 제외한  $R^2$  및  $R^3$  을 나타낸다.

#### 【청구항 6】

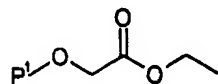
(a) 하기 화학식 6의 알콜기가 보호된 에틸글리콜레이트를 티타늄테트라이소프로폭사이드  $[Ti(OiPr)_4]$ 의 존재하에 하기 화학식 7의 알킬마그네슘할라이드와 반응시키는 단계;

(b) 생성된 2개의 사이클로프로판을 다이아스테레오아이소머 [diastereoisomer: 화학식 8 및 9]를 실리카겔 컬럼으로 분리시키는 단계;

(c) 상기 (b) 단계에서 분리한 각각의 화합물을 염기 존재하에서 화학식 10의 포스포네이트와 에테르반응시켜 화학식 11 또는 12의 포스포네이트 화합물을 수득하는 단계; 및

(d) 화학식 11 또는 12의 화합물에 부착된 알콜 보호기를 제거하고 이탈기(L)을 도입시키는 반응을 수행하여 화학식 2a 또는 2b의 화합물을 수득하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 2의 화합물을 제조하는 방법.

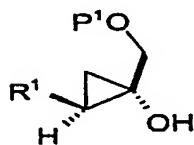
[화학식 6]



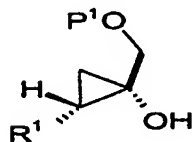
[화학식 7]

R<sup>7</sup>-MgX

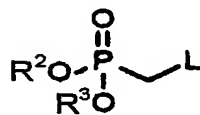
[화학식 8]



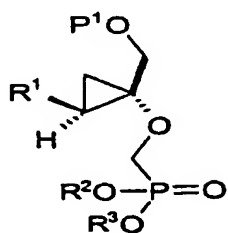
[화학식 9]



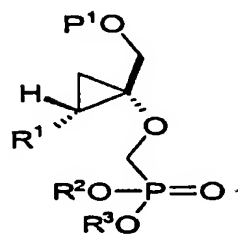
[화학식 10]



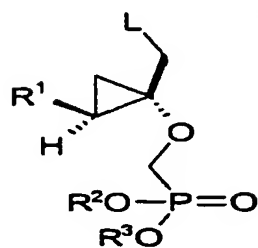
[화학식 11]



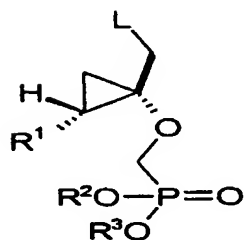
[ 화학식 12]



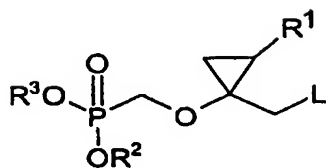
[ 화학식 2a]



[ 화학식 2b]



[화학식 2]



상기 식들에서

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  은 제 1 항에서 정의한 바와 같고,

L 은 제 5 항에서 정의한 바와 같으며,

$P^1$  은 벤질(Bn), 테트라하이드로피라닐(THP), t-부틸디페닐실릴(TBDPS), t-부틸디메틸실릴(TBDMS)의 알콜 보호기를 나타내고,

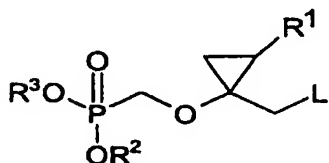
$R^7$  은  $C_3-C_7$  의 알킬을 나타내며,

X 는 할로젠을 나타낸다.

#### 【청구항 7】

하기 화학식 2의 화합물 및 그의 입체화학적 이성체:

[ 화학식 2]



$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  은 제 1 항에서 정의한 바와 같고,

L 은 제 5 항에서 정의한 바와 같다.

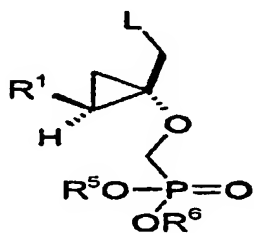
#### 【청구항 8】

화학식 4a 또는 4b의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시킨 후 수득된 각생성물을 키랄 컬럼으로 분리(resolution)하여, (+) 또는 (-) 중 한쪽의 광학이성체가 많이 포함된 (enantiomer enriched) 광학이성체를 각각 얻어 이들을 트리메틸실릴브로마이드 (TMSBr)

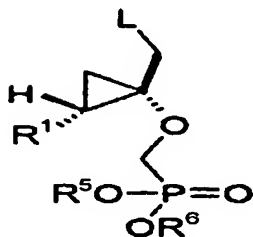


로 처리하여 화학식 1a의 상응하는 광학이성체를 수득하고, 필요에 따라 생성된 화학식 1a의 화합물에 R<sup>2'</sup> 및 R<sup>3'</sup> 그룹을 도입하여 상응하는 광학이성체의 화학식 1b의 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물의 입체화학적 이성체를 제조하는 방법.

[ 화학식 4a]



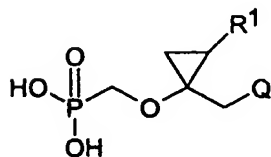
[ 화학식 4b]



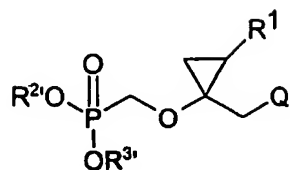
[ 화학식 3]

QH

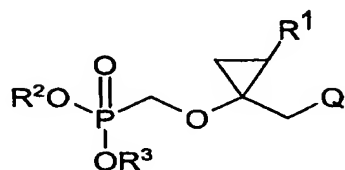
[ 화학식 1a]



[ 화학식 1b]



[ 화학식 1]



상기 식들에서,

R¹, R², R³ 및 Q 는 제 1 항에서 정의한 바와 같고,

R²', R³', R⁵ 및 R⁶ 은 제 5 항에서 정의한 바와 같다.

#### 【청구항 9】

활성 성분으로서 제 1 항에 정의된 화학식 1의 (1-포스포노메톡시-2-알킬사이클로프로필)메틸뉴클레오사이드 유도체, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 그의 입체화학적 이성체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유함을 특징으로 하는 B형 간염 치료제 조성물.